

OXYPURINBESTIMMUNGEN
IM LUMBALLEN
LIQUOR CEREBROSPINALIS

Christoph Hundemer

-
1978

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik - Klinikum
Großhadern - der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Adolf Schrader

OXYPURINBESTIMMUNGEN
IM LUMBALEN LIQUOR
CEREBROSPINALIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

CHRISTOPH HUNDEMER

aus

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Frieder Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Adolf Schrader

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.6.1978



Abkürzungen	3
1. EINLEITUNG	4
1.1 Historischer Überblick	4
1.2 Problemstellung	6
2. METHODIK UND PATIENTENGUT	8
2.1 Methodik	8
2.2 Patientengut	8
2.3 Präzisions- und Richtigkeitskontrolle	11
3. MESSTECHNIK	15
3.1 Probenentnahme	15
3.2 Hypoxanthin/Xanthin-Bestimmung	15
3.3 Harnsäurebestimmung	17
4. MESSERGEBNISSE	18
4.1 Patientengruppe A	18
4.1.1 Normalwertbestimmung	18
4.1.2 Korrelation der Oxypurinkonzentrationen im Liquor, Regressionsgerade	22
4.2 Patientengruppe B	24
4.3 Patientengruppe C	26
4.4 Patientengruppe D	29
4.5 Patientengruppe E	33
4.6 Patientengruppe F	37
5. DISKUSSION	40
5.1 Problematik der Meßmethode	40
5.2 Diskussion der Meßergebnisse, Beobachtungen, Schlußfolgerungen	41
5.2.1 Patientengruppe A: Meßergebnisse, Normalwertbestimmung, Korrelation	41
5.2.2 Patientengruppe B - F: Meßergebnisse	43

6.	ZUSAMMENFASSUNG	48
7.	WERTETABELLEN	50
8.	SCHRIFTTUM	55

ABKÜRZUNGEN:

A	Adenin
Abb	Abbildung
ALS	amyotrophische Lateralsklerose
AMP	Adenosinmonophosphat
APRT	Adenin-Phosphoribosyltransferase
DP	Diskusprolaps
ED	Encephalomyelitis disseminata
G	Guanin
GMP	Guanosinmonophosphat
Glu-NH ₂	Glutamin
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HS	Harnsäure
HX	Hypoxanthin
(HX + X)	Hypoxanthin mit Xanthin
IMP	Inosinmonophosphat
k	Korrelationskoeffizient
m	männlich
s	Standardabweichung
w	weiblich
WKS	Wurzelkompressionssyndrom
$\bar{x}$	Mittelwert
X	Xanthin
XMP	Xanthinmonophosphat
XOD	Xanthinoxidase
ZNS	Zentralnervensystem



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Überblick

Während das Verhalten des Harnsäurespiegels im Blut schon in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten unter verschiedenen Aspekten untersucht wurde, gibt es bisher nur relativ wenige Informationen über die Höhe der Harnsäurekonzentration im Liquor cerebrospinalis unter normalen und pathologischen Bedingungen. Noch weniger Beachtung galt bisher den Liquorspiegeln der Vorstufen der Harnsäure (HS) im Purinstoffwechsel, Xanthin (X) und Hypoxanthin (HX), deren Konzentrationen im Liquor erstmals 1956 von Praetorius, Poulsen und Dupont bei 18 Personen bestimmt wurden (46). Der Mittelwert der Konzentrationen von (HX + X) im Liquor wurde von Praetorius mit 0,097 mg% angegeben, der der HS-Konzentrationen im Liquor von 61 Männern mit 0,37 mg% bei einer Standardabweichung s von 0,13 mg% und von 57 Frauen mit 0,27 mg% ($s = 0,10$ mg%). Außerdem stellte Praetorius fest, daß der Liquor-HS-Spiegel durchschnittlich 6 % (± 4 %) der Plasma-HS-Konzentration beträgt.

1957 fand Crone bei Patienten mit eitriger bzw. tuberkulöser Meningitis einen erhöhten Liquor-Plasma-Quotienten der HS-Konzentrationen und schloß daraus, auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke für Harnsäure (11), ohne dabei aber, wie ihm Farstadt 1965 vorwarf (16), auf die Möglichkeit einer gesteigerten HS-Produktion im Liquorsystem und den umgebenden Geweben einzugehen. Farstadt stellte bei einer Gruppe von 35 Patienten mit progressiver cerebraler Atrophie gegenüber 116 Patienten ohne Atrophiezeichen eine signifikante Erhöhung der Liquor-HS-Spiegel fest, in Verbindung mit einer Abnahme der sonst relativ hohen Korrelation der HS-Konzentrationen in Liquor und Blutplasma.

1964 beschrieben Lesch und Nyhan an zwei Brüdern im Alter von 5 und 8 Jahren erstmals ein Krankheitsbild, bei dem Choreoathetose, geistige Retardierung und Neigung zur Selbstverstümmelung mit einer deutlichen Hyperuricämie einhergehen (31). Dieses Krankheitsbild, das später nach den Erstbeschreibern "Lesch-Nyhan-Syndrom" genannt wurde, ist zurückzuführen auf einen familiären Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-

Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), das im Purinstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt und insbesondere die Wiederverwertung der Purinabbauprodukte HX und X im Purinstoffwechsel steuert. Infolge des HGPRT-Mangels kommt es zu einem Anstieg des Endproduktes HS und, wie Nyhan später beschrieb (38, 39), über das Versagen eines Feedback-Mechanismus zu einer bis aufs 20-fache der Norm gesteigerten Purin-de-novo-Synthese. Da sich neben einer Hyperuricämie auch eine Erhöhung der Purinmetaboliten im Liquor fand, ist dabei auch eine Veränderung des Purinstoffwechsels im Gehirn anzunehmen (28).

1973 fanden Carlsson und Denker (9) bei einer Gruppe von 52 Alkoholikern in der Entzugsphase und bei einer Gruppe von 8 Patienten mit alkoholischem Korsakow-Syndrom deutlich erhöhte HS-Spiegel im Liquor cerebrospinalis bei einem gleichzeitig signifikant erhöhten Liquor/Serum-Quotienten der HS-Konzentrationen und folgerten daraus, daß die erhöhten HS-Werte im Liquor nicht nur auf einen generalisierten Anstieg der Serum-HS infolge des Alkoholmißbrauches zurückzuführen seien, sondern wahrscheinlich auch auf eine Änderung im Purinstoffwechsel des ZNS, möglicherweise auf einen gesteigerten Nukleinsäureabbau.

Auf die besondere Bedeutung der Harnsäure für verschiedene neurologische Erkrankungen wiesen 1972 Láhoda und Ross in ihrer Arbeit "Neurologische Komplikationen bei Urikopathie" hin (28), in der zahlreiche neurologische Erkrankungen beschrieben sind, bei denen eine Störung im Purinstoffwechsel direkt oder indirekt pathogenetisch wirksam werden könnte, bzw. als pathogenetischer Teilfaktor zumindest in Betracht gezogen werden müßte, wenn auch die Kausalzusammenhänge im Einzelnen bisher noch nicht abgeklärt wurden. Auf die Möglichkeit einer Beteiligung der Urikopathie bei verschiedenen Störungen des peripheren Nervensystems wies Láhoda ebenfalls hin und stellte schließlich zur Diskussion, ob nicht insbesondere bei einigen der sogenannten "Idiopathischen Polyneuritiden" eine Störung im Purinstoffwechsel als pathogenetischer Teilfaktor bedeutsam sein könnte.

1.2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es zunächst sein, mit einer auf der von Praetorius angewandten Analysenmethode (46) basierenden aber etwas verfeinerten enzymatisch-spektralphotometrischen Methode und an einem größeren Krankengut eine Normalwertbestimmung für Xanthin und Hypoxanthin im Liquor cerebrospinalis vorzunehmen, und den normalen Harnsäurekonzentrationen im Liquor gegenüberzustellen. Sodann soll an einem unausgewählten Krankengut von neurologischen Patienten das Verhalten der Oxypurine im Liquor cerebrospinalis unter pathologischen Bedingungen untersucht werden mit dem Fernziel, möglicherweise einige Aufschlüsse über die Rolle des Purinstoffwechsels und zwar insbesondere des Purinstoffwechsels des ZNS bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen zu erhalten.

Der Purinstoffwechsel des ZNS nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als die Purinsynthese im Gehirn im wesentlichen auf die Wiederverwertung der Abbauprodukte des Purinstoffwechsels, d.h., der Oxypurine, durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) und die Adenin-Phosphoribosyl-Transferase (APRT) angewiesen ist (sog. "salvage pathway"), während die de novo Synthese ausgehend von Glutamin und 5-Phosphoribosyl-1-Pyro-phosphat im Gehirn nur eine untergeordnete Rolle spielt, da die Enzyme des de novo Stoffwechselweges im Hirngewebe, verglichen mit anderen Gewebearten und Körperzellen, offensichtlich nur in geringen Aktivitäten vorhanden sind (1, 18). Entsprechend schwerwiegend wirkt sich auch ein HGPRT-Mangel auf das Gehirn aus, dessen Vollbild zu dem 1964 von Lesch und Nyhan beschriebenen, gleichnamigen Syndrom führt (3, 4, 31, 51).

Einen schematischen Überblick über den Purinstoffwechsel gibt Abb. 1.

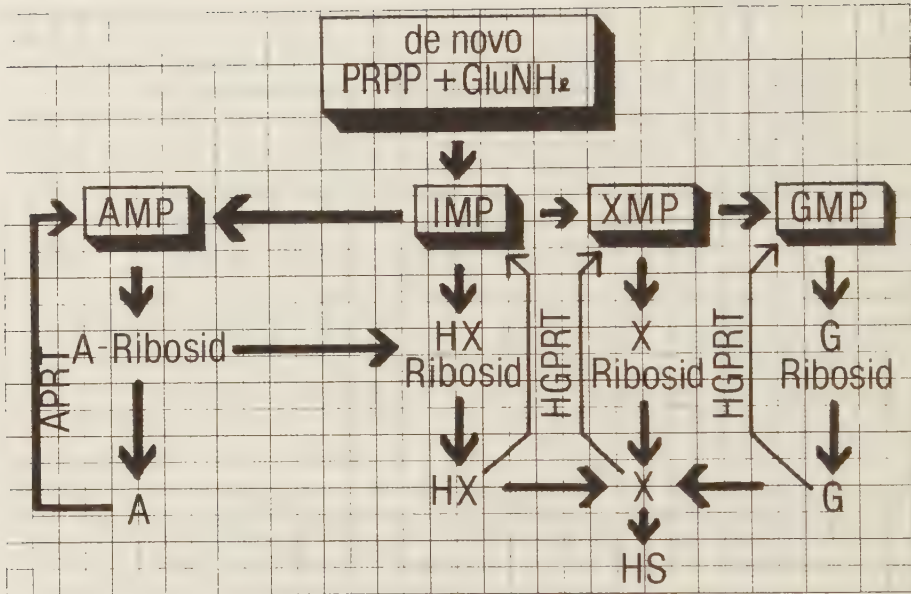


Abb. 1
Schematischer Überblick über den Purinstoffwechsel nach Zöllner:
Grundlagen der Gichtforschung (59)

2. METHODIK UND PATIENTENGUT

2.1. Methodik

Über einen bestimmten Zeitraum wurden kontinuierlich 75 Liquorproben von nicht ausgewählten männlichen und weiblichen neurologischen Patienten, die im Rahmen der Diagnostik auf den Stationen lumbal punktiert wurden, auf ihren Gehalt an Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure untersucht. Die Hypoxanthin und Xanthin Bestimmung erfolgte im wesentlichen nach dem 1956 von Praetorius, Poulsen und Dupont (46) angewandten und bereits 1955 von Jorgensen und Poulsen beschriebenen (22) kombinierten enzymatischen Test mit Uricase und Xanthinoxidase (XOD). Dabei wurde allerdings entsprechend der von Jorgensen abgewandelten Analysenmethode (23) ein Spektralphotometer verwendet, das eine getrennte Bestimmung von Hypoxanthin und Xanthin erlaubt.

Die Messung der Harnsäure im Liquor erfolgte im Prinzip nach der von Praetorius und Poulsen 1953 beschriebenen Uricase-Methode (45), wobei allerdings der Einfachheit halber der im Handel befindliche ausgearbeitete UV-Test zur Harnsäurebestimmung (Boehringer) verwendet wurde, der für die Bestimmung im Liquor nur geringfügig verändert werden mußte.

2.2 Patientengut

Erst nach der Auswertung der Meßergebnisse wurde den Patienten anhand der Krankenblätter eine bestimmte Diagnose zugeordnet, sodaß die Untersuchung annähernd den Charakter einer Blindstudie hat. Bei 13 Patienten konnte keine sichere Diagnose gestellt werden. Sie konnten deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Die restlichen 62 Patienten wurden in 6 Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: 34 Patienten (23 männliche, 11 weibliche) mit Diskusprolaps oder Wurzelkompressionssyndrom, bei denen das Vorliegen eines Sperrliquors anhand der Messung des Gesamtproteins im

Liquor und der Liquorelektrophorese ausgeschlossen werden konnte - ebenso das Vorliegen anderer pathologischer Liquorbefunde. Unter der Voraussetzung, daß bei diesen Krankheitsbildern der Gehirnstoffwechsel wahrscheinlich nicht oder nur sehr geringfügig verändert ist, wurde diese Gruppe zur Bestimmung der Normalwerte für die (HX+X)- und die HS-Konzentrationen im Liquor, sowie für die Berechnung des Mittelwertes $\bar{x}$ und der Standardabweichung s herangezogen. Außerdem wurde innerhalb dieser Gruppe der Versuch gemacht, den Grad der Korrelation zwischen den (HX+X)-Konzentrationen und den jeweiligen HS-Konzentrationen im Liquor zu bestimmen.

Gruppe B: 4 Patienten (3 männliche, 1 weibliche) mit cerebralen Anfallsleiden, bei denen ebenfalls ein pathologischer Liquorbefund ausgeschlossen wurde (Gesamteiweiß, Zellzahl, Glucose). Nur ein Patient wies einen leicht erhöhten Liquorprotein Spiegel auf.

Gruppe C: 6 Patienten (2 männliche, 4 weibliche) mit entzündlichen ZNS-Prozessen, davon 5 mit dringendem Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata und 1 Patientin mit morbus Boeck mit ZNS-Beteiligung. Im Liquor waren Entzündungszeichen mit Gesamteiweiß- und Zellzahlerhöhung festzustellen.

Gruppe D: 7 Patienten (5 männliche, 2 weibliche) mit atrophischen oder degenerativen ZNS-Veränderungen, bzw. mit traumatischer Hirnschädigung mit Gewebsuntergang, davon 2 Patientinnen mit dringendem Verdacht auf amyotrophische Lateralsklerose, 2 Patienten mit dringendem Verdacht auf, bzw. pneumoencephalographischen Nachweis von hirnatrophischen Prozessen und 2 Patienten mit Zustand nach Contusio cerebri. Die überlicherweise durchgeführten Liquoruntersuchungen lagen zum Großteil im Normbereich. Bei einer ALS-Patientin und bei den beiden Patienten mit Folgezustand nach Contusio

cerebri waren allerdings geringe Erhöhungen des Gesamteiweißspiegels und der Zellzahl festzustellen.

Gruppe E: 5 Patienten (3 männliche, 2 weibliche) mit der Diagnose Polyneuropathie, davon 3 vermutlich alkoholische, eine vermutlich diabetische und eine elektromyographisch nachgewiesene Polyneuropathie unklarer Genese. Die üblichen Liquoruntersuchungen fielen normal aus. Bei 4 der 5 Patienten waren neben der Polyneuropathie auch mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen einer zentralen Schädigung festzustellen.

Gruppe F: 6 Patienten (2 männliche, 4 weibliche) mit cerebralen Durchblutungsstörungen, deren Liquorbefunde im Normbereich lagen, abgesehen von leichten Zellzahl- und Eiweiß erhöhungen.

Auf eine Unterteilung des Patientengutes in männliche und weibliche Patienten wurde verzichtet, da, wie die folgende Tabelle zeigt, die Mittel- und Medianwerte der (HX+X) Liquorkonzentrationen bei Männern und Frauen fast identisch waren und auch die der HS-Konzentrationen im Liquor von Männern und Frauen keine großen Unterschiede aufwiesen.

<u>HX + X</u>	MEDIAN	$\bar{X}$	STANDARD- ABWEICHUNG s
Männer	0,073mg%	0,068mg%	0,024mg%
Frauen	0,067mg%	0,069mg%	0,024mg%
Männer + Frauen	0,070mg%	0,068mg%	0,023mg%
<u>HS</u>			
Männer	0,221mg%	0,258mg%	0,147mg%
Frauen	0,221mg%	0,209mg%	0,115mg%
Männer + Frauen	0,221mg%	0,242mg%	0,138mg%

Tab. 1:
Median, Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s der (HX+X) und der HS Liquorkonzentrationen bei männlichen und weiblichen Patienten der Gruppe A

2.3 Präzisions- und Richtigkeitskontrolle

Zur Präzisions- und Richtigkeitskontrolle wurden folgende Standardlösungen verwendet:

Für (HX+X): 1. S-Lösung mit 0,05 mg% HX
und 0,05 mg% X
d.h.: mit 0,10 mg% (HX+X)

2. 5-Lösung mit 0,025 mg% HX
und 0,025 mg% X
d.h.: mit 0,050 mg% (HX+X)

Diese Lösungen wurden jeweils frisch hergestellt und mit NaOH und HCl auf pH 7,4 eingestellt.

Für HS: P-Lösung mit 0,355 mg% HS, die durch entsprechende Verdünnung des Precilip-Kontrollserums (Boehringer) hergestellt wurde.

Bei jeder Meßreihe liefen mindestens eine Probe der S-Reihe und/oder der S'-Reihe, sowie eine Probe der P-Reihe zur Qualitätskontrolle mit.

Die Verteilung der Meßwerte für die Standardlösungen ist in den Abbildungen 2 - 4 dargestellt.

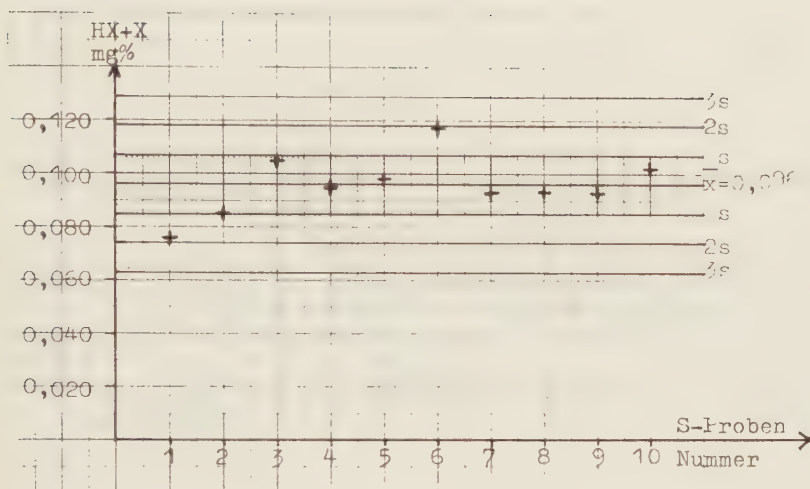


Abb. 2:

S-Proben

Sollwert: $(HX+X) = 0,100 \text{ mg\%}$

Mittelwert der Messungen: $\bar{x} = 0,096 \text{ mg\%}$

Standardabweichung: $s = 0,011 \text{ mg\%}$

Sämtliche Werte liegen im Kontrollbereich ($\pm 3s$), Kein Wert liegt außerhalb der Warngrenze ($\pm 2s$).

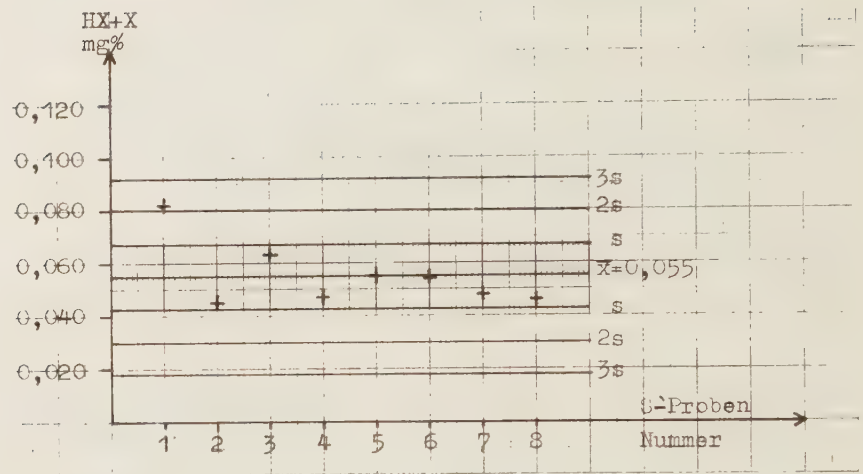


Abb. 3:

S^2_{Proben}

Sollwert: $(HX+X) = 0,050 \text{ mg\%}$

Mittelwert der Messungen: $\bar{x} = 0,055 \text{ mg\%}$

Standardabweichung: $s = 0,012 \text{ mg\%}$

Sämtliche Werte liegen im Kontrollbereich ($+ 3s$).

Nur ein Wert liegt außerhalb der Warngrenze ($+ 2s$).

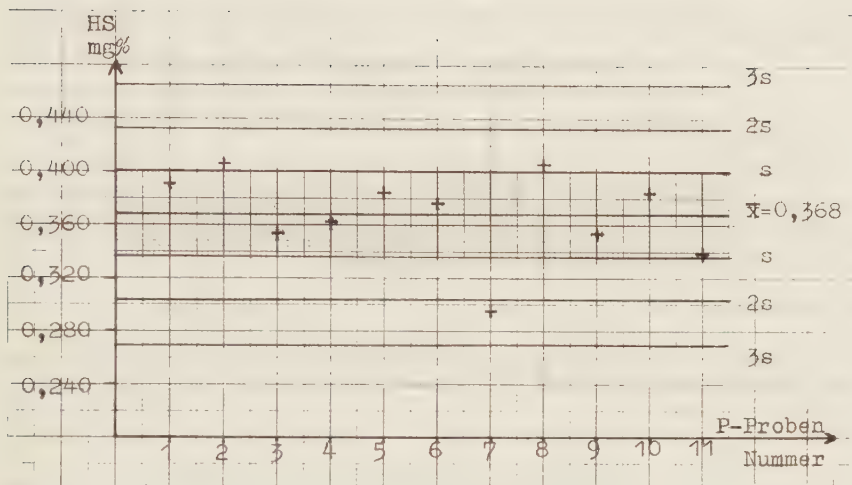


Abb. 4:

P-Proben

Sollwert: (HS) = 0,355 mg%

Mittelwert der Messungen: $\bar{x} = 0,368$ mg%

Standardabweichung: $s = 0,033$ mg%

Sämtliche Werte liegen im Kontrollbereich ($\pm 3s$).

3 Werte liegen jenseits der Warngrenze ($\pm 2s$).

Präzision:

Die üblichen Forderungen der Präzisionskontrolle sind also erfüllt:

Es liegt kein Wert außerhalb des Kontrollbereichs $\pm 3s$,

es liegen nie 7 Werte hintereinander auf einer Seite des Mittelwerts

und es zeigen nie 7 Werte hintereinander auf- oder absteigende Tendenz.

Richtigkeit:

Man sollte dabei aber auch registrieren, daß die prozentuale Abweichung der Einzelwerte vom Sollwert z.T. nicht unerheblich ist, und die Streuung der Werte relativ breit ist, was letztlich auf die geringen Konzentrationen zurückzuführen ist, die photometrisch nur ungenau zu erfassen sind.

3. MESSTECHNIK

3.1 Probenentnahme

Alle Liquorproben wurden durch Lumbalpunktion gewonnen. Es wurde nur klarer Liquor ohne Blutbeimengungen und ohne Xanthochromie verwertet. Der frisch gewonnene Liquor wurde sofort bei 3000 U.p.M. zentrifugiert und der Überstand bei -20°C eingefroren. Die Analyse der Proben erfolgte dann in größeren Meßreihen, bei denen, wie bereits erwähnt, immer entsprechende Standardlösungen zur Qualitäts- und Richtigkeitskontrolle mitliefen.

Daß der Prozeß des Einfrierens und Wiederauftauens und die Lagerung der Proben bei -20°C keinen Einfluß auf die Oxypurinkonzentrationen im Liquor hatte, konnte in einer zusätzlichen Meßreihe nachgewiesen werden. In dieser Meßreihe wurde der durch Lumbalpunktion gewonnene Liquor von 10 Patienten mit Diskusprolaps bei 3000 U.p.M. zentrifugiert und der Überstand in zwei Portionen geteilt: in der ersten wurde die Konzentration der enthaltenen HS sofort bestimmt, die zweite Portion wurde jeweils bei -20°C eingefroren, nach 24, 48 bzw. 240 Stunden bei Raumtemperatur wieder aufgetaut und anschließend analysiert.

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Meßreihe sind in Wertetabelle 8 im Anhang aufgeführt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, liegen die Differenzen der HS-Konzentrationen im frischen und im eingefrorenen Liquor alle im Rahmen des $\pm 1s$ Bereichs von $s = 0,033 \text{ mg\%}$, der anhand der Richtigkeitskontrolle für die HS-Bestimmung mit dem entsprechenden Precilip-Kontrollserum (Boehringer) festgelegt wurde (s.S. 14).

3.2 (HX+X)-Bestimmung

Die Grundlage der hier angewandten Methode stellt, wie bereits erwähnt, der UV-Test dar, den Jorgensen und Poulsen für die Bestimmung von (HX+X) im Serum und im Urin bereits 1955 beschrieben (22) und der später von Jorgensen für die Messung mit einem Spektralphotometer

Überarbeitet wurde (23). Es handelt sich dabei um einen kombinierten, enzymatischen Test, bei dem zunächst die in der Probe vorhandene HS durch Uricase abgebaut wird und anschließend durch XOD HX in X und X in HS übergeführt wird. Gemessen wird die Extinktionszunahme bei 280 nm, die proportional der HX-Konzentration ist und in einer 2. Messung die Extinktionszunahme bei 293 nm, die proportional der Konzentration der aus X und HX gebildeten HS ist. Die HX-Konzentration läßt sich nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz direkt aus der Extinktionsänderung bei 280 nm berechnen, während für die Berechnung der X-Konzentration die Differenz zwischen der Gesamtextinktionsänderung bei 293 nm und der auf HX zurückzuführenden Extinktionsänderung bei 293 nm die entsprechende Extinktionsänderung für Xanthin ergibt.

Einzelheiten dieses Tests und der Berechnung sind aus der angegebenen Literatur zu entnehmen. Hier soll lediglich kurz auf die erforderlichen Abänderungen des Verfahrens für die Bestimmung im Liquor eingegangen werden:

Eingesetzt wurden 4 ml Liquor, das Uricase Handelspräparat (Boehringer 15074 2 mg/ml) wurde 1 : 20, das XOD Handelspräparat (Boehringer 15347 1,0 mg/ml) wurde ebenfalls 1 : 20 verdünnt. Die von Jorgensen angegebenen Volumina wurden entsprechend dem geringeren Probenvolumen reduziert.

Da die von Jorgensen empfohlene Extrapolation der Extinktionsänderung auf den Zeitpunkt der XOD-Zugabe wegen des zögernden Reaktionsablaufs oft nicht möglich war, wurde in einer Meßreihe ein entsprechender Enzymleerwert für die zugegebene XOD-Menge ermittelt, der dann von der Extinktionsänderung jeweils abgezogen wurde. Dazu wurde im Testansatz jeweils die angegebene Liquormenge durch destilliertes Wasser ersetzt und die Extinktionsänderung nach Zugabe der XOD-Suspension gemessen. Aus 10 Messungen wurde dann der Mittelwert der Extinktionsänderung ermittelt.

Bei den Messungen der Liquorproben war auffällig, daß in einigen Fällen der erwartete Anstieg der Extinktion nicht eintrat, sondern daß sich die Extinktion nach XOD-Zugabe auf einen konstanten Wert

einstellte. Vermutlich wurden in diesen Fällen die geringen Mengen von X und HX durch die zugegebene XOD schlagartig umgesetzt. In anderen Fällen wiederum stieg die Extinktion im Lauf von 10 bis 20 Minuten auf ein Maximum an, blieb dann einige Minuten konstant, um schließlich wieder langsam abzusinken. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine Verunreinigung der XOD mit Uricase sein, die allerdings bei dem verwendeten Handelspräparat kleiner als 0,01 % sein soll.

3.3 HS-Bestimmung

Zur Messung der HS-Konzentration im Liquor wurde der im Handel befindliche ausgearbeitete UV-Test für die HS-Bestimmung im Serum und Urin (Uricase-Methode, Boehringer) angewandt, der nur geringfügig für die Liquorbestimmung abgeändert werden mußte. Die eingesetzte Liquormenge war 1 ml. Die HS-Konzentration kann nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz direkt aus der Extinktionsänderung bei 293 nm berechnet werden.

Für die photometrischen Messungen wurde ein Spektralphotometer mit Schreiber verwendet. Wenn die vorhandene Liquormenge es erlaubte, wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

4. MESSEERGEBNISSE

4.1 Patientengruppe A

4.1.1 Normalwertbestimmung

Die 34 Patienten dieser Gruppe wurden zur Abklärung eines Wurzelkompressionssyndroms bzw. zum myelographischen Nachweis oder Ausschluß eines Diskusprolapses lumbal punktiert. Die Routineanalyse des gewonnenen Liquors (Eiweiß, Zellen, Glukose) ergab keine pathologischen Werte, sodaß diese Patientengruppe A als Referenzgruppe für die weiteren Untersuchungen dienen konnte und zur Normalwertbestimmung für die (HX+X)- bzw. für die HS-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis herangezogen wurde. Dabei wurde allerdings vorausgesetzt, daß bei Patienten mit Wurzelkompressionssyndrom bzw. mit Diskusprolaps der Purinstoffwechsel im ZNS nicht wesentlich von der Norm abweicht.

Für (HX+X) lag der errechnete Mittelwert $\bar{x}$ der Konzentrationen bei 0,068 mg%, der zugehörige Median bei 0,070 mg%. Die Standardabweichung s betrug 0,023 mg%.

Für HS lag der errechnete Mittelwert $\bar{x}$ der Konzentrationen bei 0,242 mg%, der zugehörige Median bei 0,221 mg%. Die Standardabweichung s betrug 0,138 mg%.

Einen Überblick über die Meßwerte der (HX+X)- bzw. der HS-Konzentrationen im Liquor der Patientengruppe A (Normalwerte) geben die Abbildungen 5 und 6.

Die sich daraus ergebende Verteilung der Normalwerte der Liquorkonzentrationen von (HX+X) und von HS wurde in den Abbildungen 7 und 8 graphisch dargestellt.

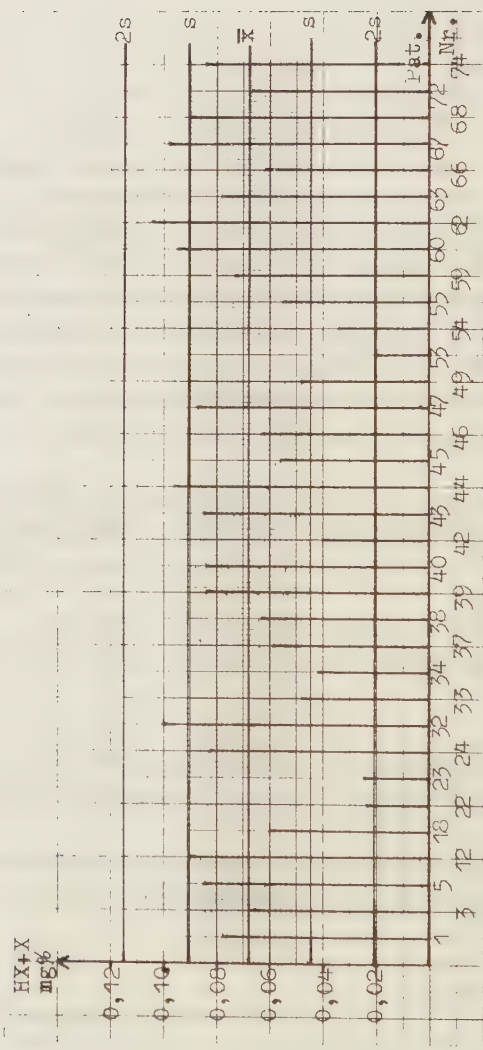


Abb. 5:
 Überblick über die Werteverteilung der (HX+X)-Konzentrationen
 im Liquor der Patientengruppe A (Normalwerte).
 Mittelwert $\bar{x} = 0,068$ mg%
 Standardabweichung $s = 0,023$ mg%

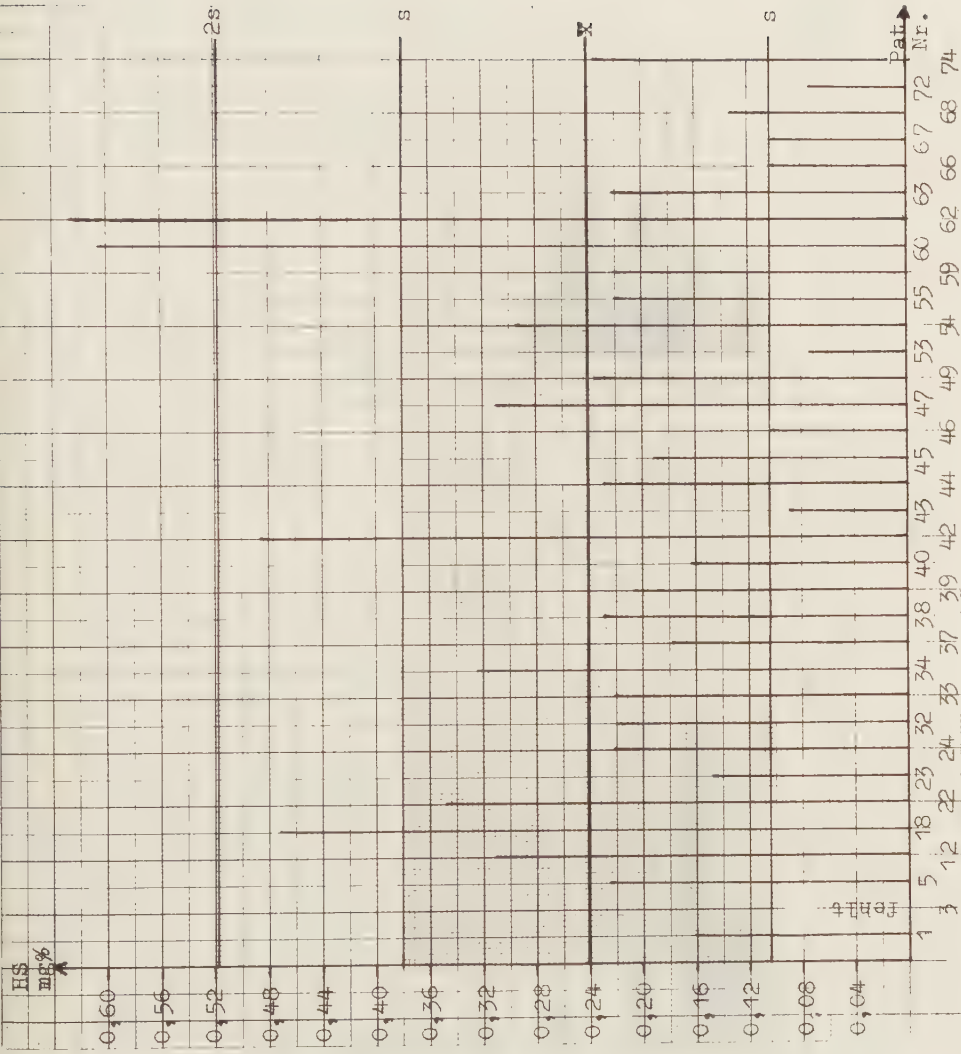


Abb. 6:
 Überblick über die
 Werteverteilung der
 HS-Konzentrationen
 im Liquor der
 Patientengruppe A
 (Normalwerte)
 Mittelwert $\bar{x}$ =
 0,242 mg%
 Standardabweichung s
 = 0,138 mg%

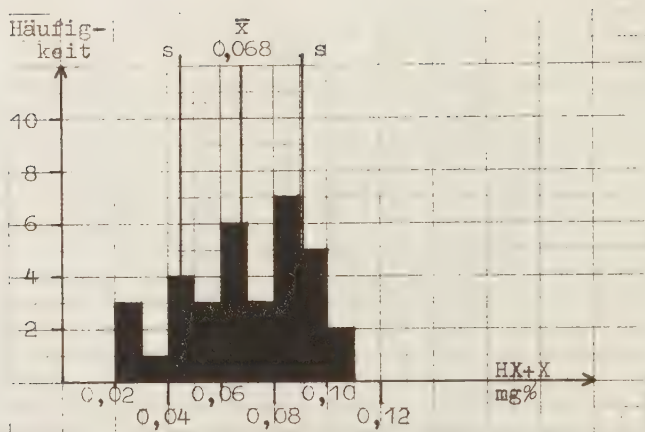


Abb. 7:
Verteilung der Normalwerte der (HX+X)-Konzentrationen
im Liquor (Gruppe A)
Median = 0,070 mg%
Mittelwert $\bar{x}$ = 0,068 mg%
Standardabweichung s = 0,023 mg%

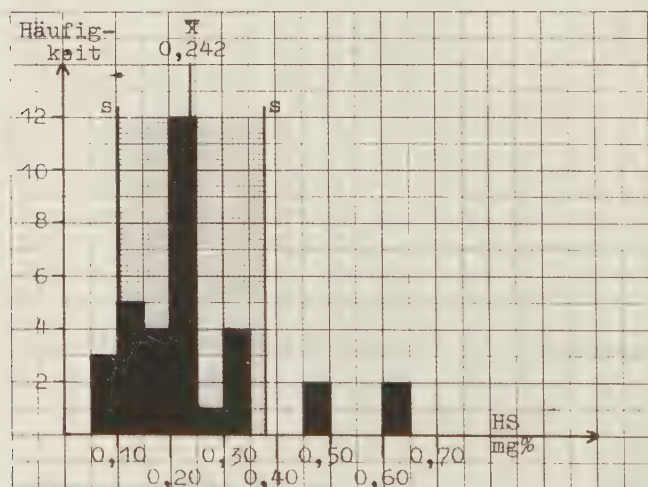


Abb. 8:
Verteilung der Normalwerte der HS-Konzentrationen
im Liquor (Gruppe A)
Median = 0,221 mg%
Mittelwert $\bar{x}$ = 0,242 mg%
Standardabweichung s = 0,138 mg%

Als Normalwerte wurden also ermittelt:

(HX+X)-Konzentration im Liquor cerebrospinalis:

Mittelwert $\bar{x}$ = 0,068 mg%

Standardabweichung s = 0,023 mg%

HS-Konzentration im Liquor cerebrospinalis:

Mittelwert $\bar{x}$ = 0,242 mg%

Standardabweichung s = 0,138 mg%

4.1.2 Korrelation der Oxypurinkonzentrationen im Liquor, Regressionsgerade

Um eine allgemeine Aussage über den Grad der wechselseitigen Abhängigkeit zwischen (HX+X)- und HS-Konzentration im Liquor treffen zu können, wurde die Korrelation der zusammengehörigen Wertepaare der (HX+X)- bzw. HS-Liquorkonzentrationen der Patienten der Normalgruppe A bestimmt.

Der ermittelte Korrelationskoeffizient $k (-1 \leq k \leq +1)$ betrug nur 0,11.

Die Daten der zugehörigen Regressionsgeraden $y = a + bx$ waren folgende:

Schnitt mit der y-Achse, auf der die HS-Konzentrationen aufgetragen wurden: $a = 0,198$

Steigmaß: $b = 0,643$

Das Steigmaß der Regressionsgeraden, $b = 0,643$, entspricht dem Regressionskoeffizienten beim Schluß von x auf y , d.h.: bei der Schätzung der HS-Konzentrationen ausgehend von den Werten der (HX+X)-Konzentrationen.

Die Regressionsgerade $y = a + bx$ ist in Abb. 9 dargestellt.

Entsprechend der niedrigen Korrelation der Wertepaare war die Streuung der Meßpunkte ausgesprochen breit.

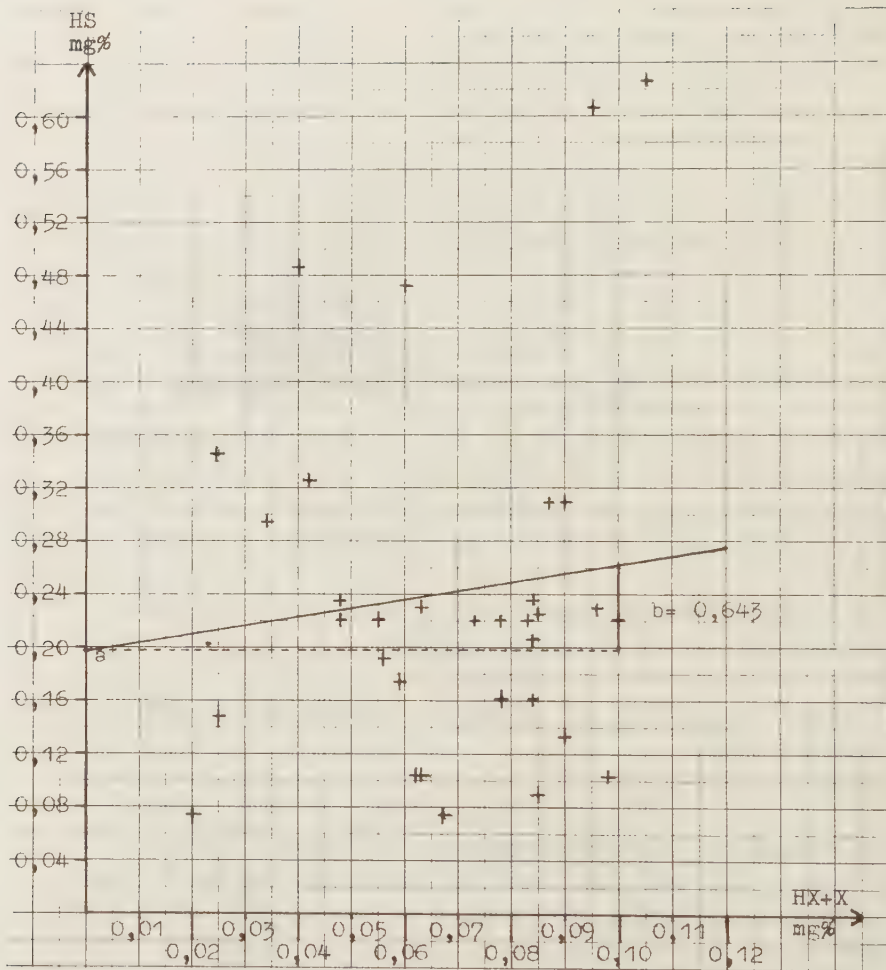


Abb. 9:

Darstellung der Beziehung zwischen den (HX+X)-Konzentrationen und den HS-Konzentrationen im Liquor der Normalgruppe A.

Auf der y-Achse wurde die HS-Konzentration, auf der x-Achse die (HX+X)-Konzentration aufgetragen.

Die Daten der Regressionsgeraden $y = a + bx$ waren:

Schnitt mit der y-Achse $a = 0,198$

Steigmaß der Geraden $b = 0,643$

wobei das Steigmaß b dem Regressionskoeffizienten beim Schluß von x auf y entspricht.

Der zugehörige Korrelationskoeffizient k ($-1 \leq k \leq +1$) wurde als $k = 0,11$ ermittelt.

4.2 Patientengruppe B

Die Abbildungen 10 und 11 geben die Verteilung der (HX+X)- und der HS-Konzentrationen im Liquor der 4 Patienten mit cerebralen Anfallsleiden (Gruppe B) wieder. Von den (HX+X)-Werten liegen 2 im $\pm 1s$ Bereich, alle 4 im $\pm 2s$ Bereich. Von den HS-Werten liegt nur einer außerhalb des $\pm 1s$ Bereichs.

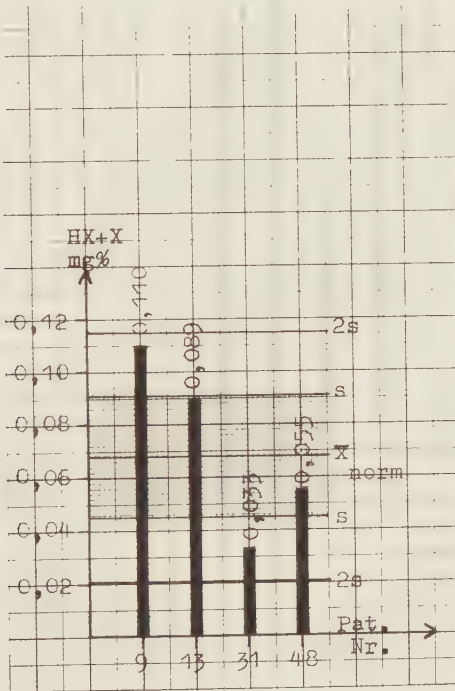


Abb. 10:
(HX+X)-Konzentrationen im Liquor von 4 Patienten mit cerebralen Anfallsleiden (Gruppe B).

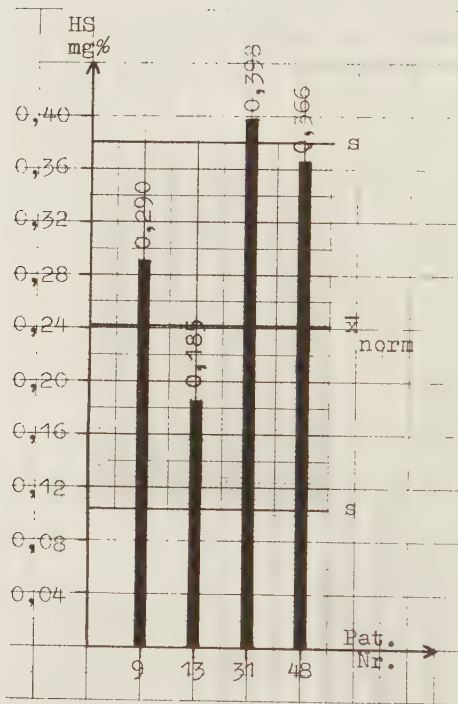


Abb. 11:
HS-Konzentrationen im Liquor von 4 Patienten mit
cerebralen Anfallsleiden (Gruppe B).

In dieser Gruppe fallen 2 Wertepaare auf:

Patient 9 N.H. weist einen relativ hohen (HX+X)-Spiegel von 0,110 mg% bei einem normalen HS-Spiegel von 0,290 mg% auf. Bei diesem Patienten war aus dem Krankenblatt zu entnehmen, daß neben einem cerebralen Anfallsleiden mit myoklonischen Zuckungen im Pneumencephalogramm eine Dilatation des Ventrikelsystems festgestellt wurde, die als markatrophischer Prozeß gedeutet werden kann.

Patient 31 B.R. weist umgekehrt einen niedrigen (HX+X)-Liquorspiegel von 0,033 mg% bei einer relativ hohen HS-Konzentration von 0,398 mg% auf. Bei diesem Patienten wurde neben cerebralen Anfällen - die Liquorpunktion erfolgte im Zustand nach Status epilepticus - auch ein chronischer Alkoholabusus festgestellt (histologisch gesicherte Fettleber, Transaminasen erhöht, beginnendes Entzugsdelir).

Die HS-Werte im Serum waren bei Patient 9 N.H. 6,9 mg%, bei Patient 31 B.R. 5,1 mg%. Die Liquorbefunde lagen abgesehen von einer leichten Gesamteiweißberhöhung bei Patient 31 B.R. im Normbereich.

Die (HX+X)-Werte im Liquor der Patienten 13 F.G und 48 K.E. lagen mit 0,089 bzw. 0,055 mg% im $\pm 1s$ Bereich, ebenso die Liquor-HS-Konzentrationen mit 0,185 bzw. 0,366 mg%. Auch die zugehörigen Serum-HS-Werte waren mit 4,0 mg% bzw. 5,1 mg% normal.

4.3 Patientengruppe C

In den Abbildungen 12 und 13 ist die Verteilung der Konzentrationen von (HX+X) und HS im Liquor der Patientengruppe C (6 Patienten) mit entzündlichen ZNS-Prozessen dargestellt. Von den (HX+X)-Konzentrationen liegen ein Wert außerhalb des $\pm 2s$ Bereichs und insgesamt 3 Werte außerhalb des $\pm 1s$ Bereichs. Von den HS-Konzentrationen liegen 2 Werte außerhalb des $\pm 1s$ Bereichs.

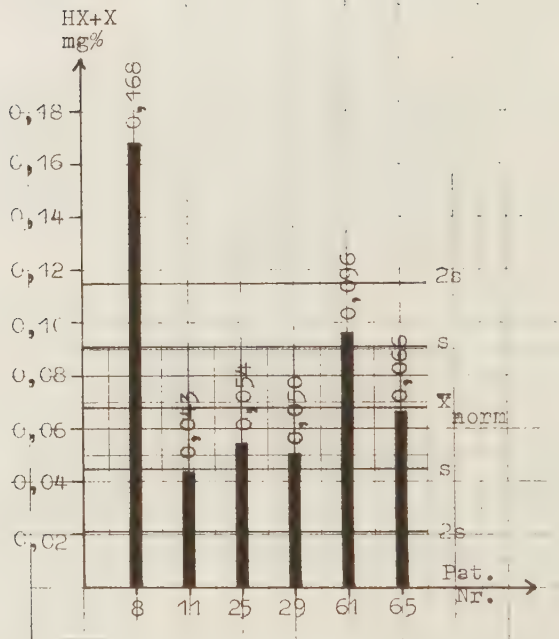


Abb. 12:
(HX+X)-Konzentrationen im Liquor von 6 Patienten
mit entzündlichen ZNS-Prozessen (Gruppe C).

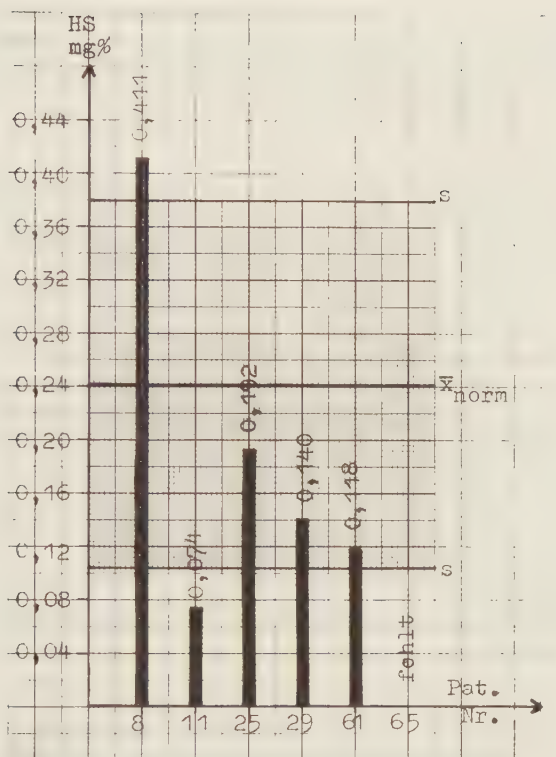


Abb. 13:
HS-Konzentrationen im Liquor von 6 Patienten
mit entzündlichen ZNS-Prozessen (Gruppe C).

Wobei war beim Patienten 8 Z.T. mit dringendem Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata insbesondere der (HX+X)-Wert mit 0,168 mg% deutlich erhöht. Auch der HS-Spiegel im Liquor war mit 0,411 mg% eher hoch, bei gleichzeitig stark erhöhter Serum-HS von 8,4 mg%.

Bei der Patientin 11 R.A. mit Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata dagegen waren sowohl die (HX+X)- als auch die HS-Konzentrationen im Liquor niedrig (0,043 bzw. 0,074 mg%). Auch hier war ein gleichsinnig veränderter Serumspiegel der HS von nur 1,9 mg% festzustellen.

Der Patient 61 A.A. mit Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata wies einen eher hohen (HX+X)-Spiegel von 0,096 mg% auf, während der HS-Wert im Liquor mit 0,118 mg% relativ niedrig war. Die zugehörige Serum-HS-Konzentration betrug 4,4 mg%.

Die Oxypurinkonzentrationen im Liquor der Patienten 25 G.A., 29 L.G. und 65 S.L. waren unauffällig, ebenso die HS-Serum-Werte.

Bei allen Patienten konnten im Liquor Entzündungszeichen wie Gesamteiweißhöhung und Zellzahlerhöhung nachgewiesen werden, z.T. waren auch in der Liquorelektrophorese Eiweißverschiebungen festzustellen.

4.4 Patientengruppe D

Die Verteilung der (HX+X)- und HS-Konzentrationen im Liquor der 7 Patienten der Gruppe D mit atrophischen und degenerativen ZNS-Prozessen, bzw. mit traumatischer Hirnschädigung ist aus den Abbildungen 14 und 15 zu entnehmen.

6 (HX+X)-Werte liegen außerhalb des $\pm 1s$ Bereichs, davon 3 Werte oberhalb der $2s$ Grenze. Bei den HS-Liquorkonzentrationen liegen alle Werte mit Ausnahme von einem im $\pm 1s$ Bereich.

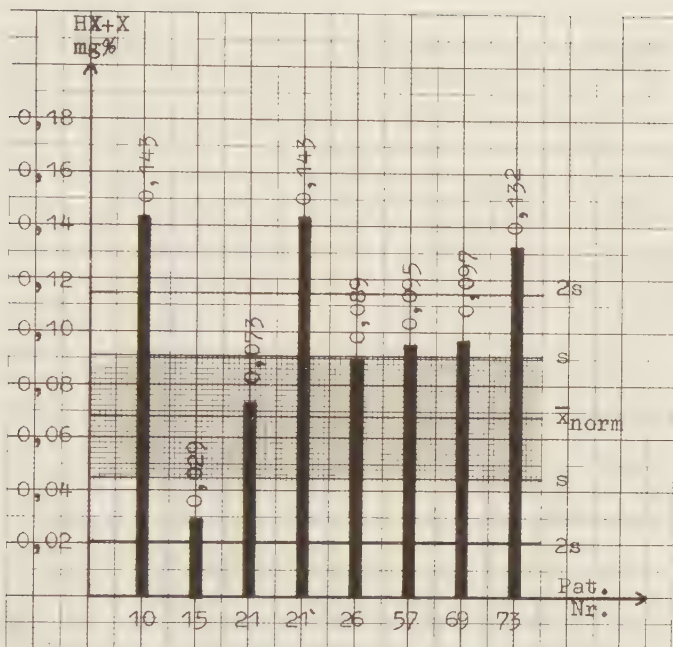


Abb. 14:
(HX+X)-Konzentrationen im Liquor von 7 Patienten mit atrophischen oder degenerativen ZNS-Prozessen oder mit traumatischer Hirnschädigung (Gruppe D). Bei Patient 21 R.L. wurden 2 Messungen (21 und 21') im Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Während dieser Zeit erhielt der Patient täglich 3 x 2 Dragees Pyridoxin (Encephabol forte).

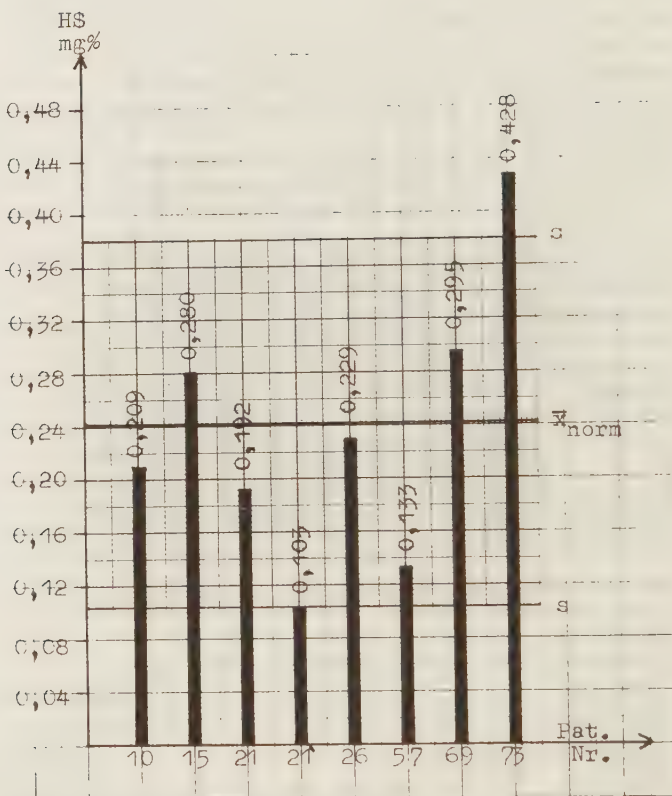


Abb. 15:
HS-Konzentrationen im Liquor von 7 Patienten mit atrophischen oder degenerativen ZNS-Prozessen oder mit traumatischer Hirnschädigung (Gruppe D). Bei Patient 21 R.L. wurden 2 Messungen (21 und 21') im Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Während dieser Zeit erhielt der Patient täglich 3 x 2 Dragees Pyridoxin (Encephabol forte).

Dabei war bei der Patientin 10 H.E. mit amyotrophischer Lateral-sklerose (ALS) der (HX+X)-Liquorspiegel auf 0,143 mg% erhöht, während die HS mit 0,209 mg% im $\pm 1s$ Bereich lag. Die übrigen Liquorbefunde waren normal und auch der Serum-HS-Spiegel lag mit 4,4 mg% im Normbereich. Die 2. Patientin mit ALS (26 G.M.) hatte einen (HX+X)-Liquorspiegel, der mit 0,089 mg% an der oberen Grenze des $\pm 1s$ Bereiches lag. Die HS war mit 0,229 mg% im Liquor und mit 2,4 mg% im Serum normal. Das Gesamteiweiß im Liquor war bei dieser Patientin leicht erhöht.

Von den 2 Patienten mit Folgezustand nach Contusio cerebri hatte 57 R.J. mit einer 7 Tage zurückliegenden Contusio einen relativ hohen (HX+X)-Spiegel von 0,095 mg%, bei relativ niedriger HS-Konzentration im Liquor (0,133 mg%) und sehr niedrigem Serum HS-Spiegel (1,8 mg%). Der Patient 69 M.H. mit einer mehrere Jahre zurückliegenden Contusio wies ebenfalls einen relativ hohen (HX+X)-Spiegel von 0,097 mg% im Liquor auf, während die Liquor HS mit 0,295 mg% und die Serum HS mit 6,0 mg% im Normbereich lagen. Bei beiden Patienten waren Gesamteiweiß und Zellzahl im Liquor geringgradig erhöht.

Bei Patient 73 H.E. wurde die Diagnose einer Strahlenmyelopathie des Halsmarks nach vorausgegangener Struma-maligna-Bestrahlung gestellt. Bei ihm war die Konzentration von (HX+X) auf 0,132 mg% erhöht und auch die Liquor-HS war mit 0,428 mg% hoch. Die übrigen Liquorbefunde waren unauffällig, die Serum-HS wurde nicht bestimmt.

Patient 15 S.K. mit einer pneumencephalographisch nachgewiesenen Atrophie der Großhirnrinde wies einen niedrigen (HX+X)-Liquorspiegel von 0,029 mg% bei einem normalen Liquor-HS-Spiegel von 0,280 mg% auf. Die übrigen Liquorbefunde und die Serum-HS lagen bei ihm im Normbereich.

Besonders auffällig war Patient 21 R.L., bei dem ein unklarer cerebraler Abbauprozess festgestellt wurde, der unter anderem in einer Abnahme der Merk- und Aufnahmefähigkeit zum Ausdruck kam. Zunächst lagen bei ihm alle Liquorbefunde im Normbereich, nach einer vierwöchigen Therapie mit Pyriethoxin (3 x 2 Dragees Encephabol forte) stieg der (HX+X)-Spiegel von 0,073 mg% auf 0,143 mg% (oberhalb der $\pm 2s$ Grenze) an, während der

HS-Spiegel von 0,192 mg% auf 0,103 mg% (untere Grenze des $\pm 1s$ Bereichs) abfiel. Der HS-Spiegel im Serum war mit 4,7 mg% normal.

4.5 Patientengruppe E

In der Gruppe E wurden 5 Patienten zusammengefaßt, bei denen die Diagnose Polyneuropathie gestellt wurde. Bei dieser Erkrankung des peripheren Nervensystems die mit Lähmungen, sensiblen Reiz- und Ausfallserscheinungen und vegetativen Störungen einhergehen kann, wird man zunächst keine auffälligen Werte vermuten. Dennoch lagen, wie aus Abb. 16 ersichtlich ist, alle (HX+X)-Liquorwerte oberhalb der $\pm 1s$ Grenze und immerhin 3 Werte auch außerhalb des $\pm 2s$ Bereichs.

Die zugehörigen HS-Werte im Liquor waren breit gestreut (Abb. 17), 2 Werte lagen weit oberhalb des $\pm 1s$ Bereichs, einer davon fast an der 2s Grenze, der andere sogar weit über der 3s Grenze. Die restlichen 3 Werte verteilten sich über den $\pm 1s$ Bereich.

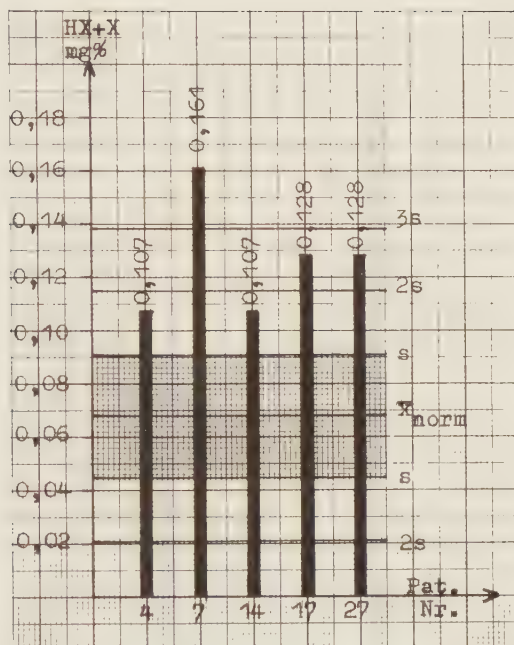


Abb. 16:
(HX+X)-Konzentrationen im Liquor von
5 Patienten mit Polyneuropathien
unterschiedlicher Genese (Gruppe E).

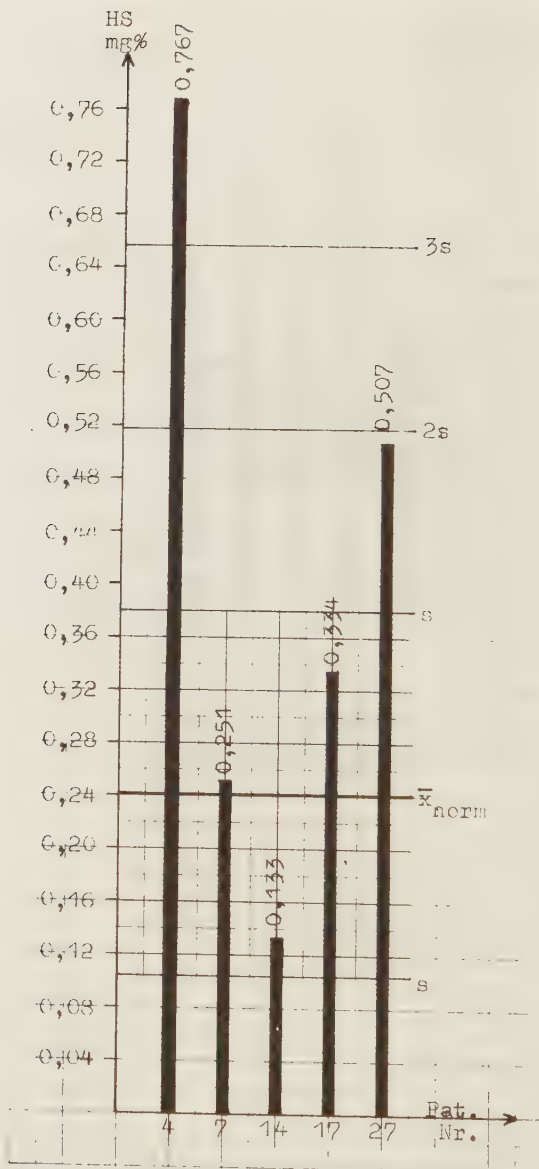


Abb. 17:
HS-Konzentrationen im Liquor von
5 Patienten mit Polyneuropathien
unterschiedlicher Genese
(Gruppe E).

Bei den Patienten 7, 14 und 17 wurde eine Polyneuropathie alkoholischer Genese diagnostiziert. Die (HX+X)-Liquor-Konzentration bei Patientin 7 M.G. lag mit 0,161 mg% außerhalb des $\pm 3s$ Bereichs. Die zugehörige Liquor-HS war dagegen mit 0,251 mg% normal, ebenso der Serum-HS-Spiegel von 5,2 mg%. Bei dieser Patientin wurde neben einer alkoholischen Polyneuropathie allerdings auch eine cerebrale Schädigung im Sinne eines cerebralen Anfallsleidens festgestellt.

Patient 14 S.H. hatte einen (HX+X)-Liquorspiegel, der mit 0,107 mg% relativ hoch war, während die HS-Konzentration im Liquor mit 0,133 mg% eher niedrig war. Die Serum-HS lag mit 4,9 mg% im Normbereich. Bei diesem Patienten, der nach der stationären Aufnahme Entzugszeichen bot, war die alkoholische Neuropathie mit einem hirnorganischen Psychosyndrom gekoppelt, außerdem ist aus der Vorgeschichte ein epi- und subdurales Hämatom bekannt.

Bei dem Patienten 17 G.G. mit einer auf 0,128 mg% erhöhten (HX+X)-Liquor Konzentration, einer Liquor-HS von 0,334 mg% (im Normbereich) und einer Serum-HS von 8,7 mg% (!) konnte neben der alkoholischen Polyneuropathie außer einer Gaumensegellähmung keine zentrale Störung festgestellt werden.

Der Patient 27 H.J. mit einer distal beinbetonten diabetischen Polyneuropathie, hatte ebenfalls einen erhöhten (HX+X)-Liquor-Spiegel von 0,128 mg% bei einem hohen HS-Liquor-Spiegel von 0,507 mg%. Die Serum-HS betrug 6,3 mg%. Auch hier waren Hinweise auf eine zentrale Schädigung vorhanden (Sehstörungen, Nystagmus).

Bei der Patientin 4 S.E., bei der eine distal beinbetonte Polyneuropathie unklarer Genese festgestellt wurde, war der mit 0,107 mg% relativ hohe (HX+X)-Liquorspiegel und der extrem hohe Liquor-HS-Spiegel von 0,767 mg% mit einer ebenfalls exzessiv erhöhten Serum-HS von 9,8 mg% (!) gekoppelt.

Der Eiweiß- und Zellgehalt des Liquors lag bei allen Patienten dieser Gruppe im Normbereich.

4.6 Patientengruppe F

Die Verteilung der Liquor-Konzentrationen von (HX+X) und HS innerhalb der Gruppe F mit 6 Patienten, die an cerebralen Durchblutungsstörungen litten, ist in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt.

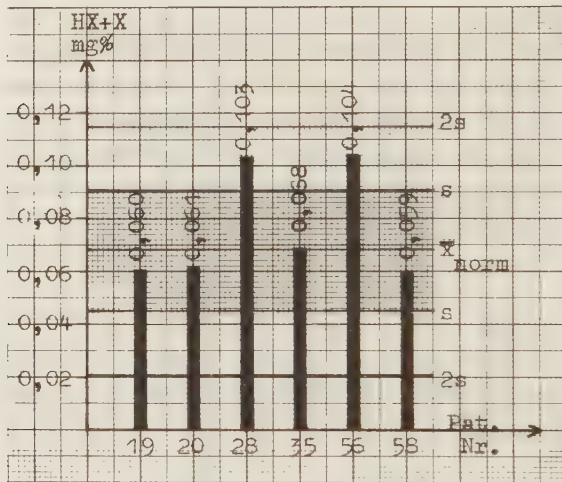


Abb. 18:
 (HX+X)-Liquorkonzentrationen von 6 Patienten
 mit cerebralen Durchblutungsstörungen
 (Gruppe F).

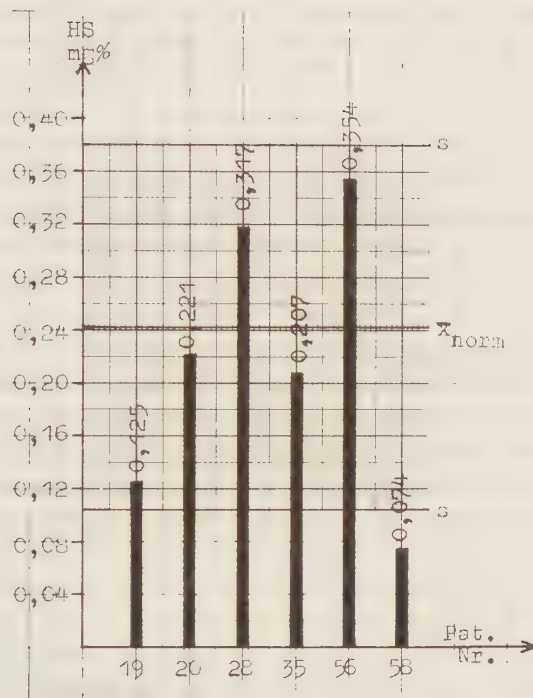


Abb. 19:
HS-Liquorkonzentrationen von 6 Patienten
mit cerebralen Durchblutungsstörungen
(Gruppe F).

Die Oxypurinkonzentrationen im Liquor dieser Gruppe lagen im wesentlichen innerhalb des $\pm 1s$ Bereichs. Von den (HX+X)-Werten lagen nur 2 oberhalb der $1s$ -Grenze, von den HS-Werten einer unterhalb der $1s$ -Grenze.

Bei Patient 28 T.W., bei dem eine generalisierte cerebrale Gefäßsklerose festgestellt wurde, war der (HX+X)-Spiegel mit 0,103 mg% relativ noch, während der HS-Spiegel im Liquor mit 0,317 mg% in der oberen Hälfte des $\pm 1s$ Bereichs lag. Die übrigen Liquor-Befunde waren normal. Die Serum-HS betrug 5,4 mg%.

Patient 56 G.J. (cerebrale Ischämie), wies ebenfalls eine relativ hohe (HX+X)-Konzentration im Liquor von 0,104 mg% auf. Der zugehörige HS-Wert lag mit 0,354 mg% wie beim Patienten 28 im oberen Teil des $\pm 1s$ -Bereichs, während die Serum-HS mit 0,0 mg% pathologisch war. Bei diesem Patienten waren im Liquor auch leichte Entzündungszeichen mit geringer Zellzahl- und mäßiger Eiweißverhöhung, sowie mit einer Vermehrung der α_1 und γ -Fraktion in der Liquor Elektrophorese festzustellen.

Auch im Liquor der Patientin 58 H.R., die ebenfalls an cerebraler Ischämie litt, war eine gewisse Zellzahl- und Eiweißvermehrung festzustellen. Der (HX+X)-Spiegel lag mit 0,059 mg% im Normbereich, während der HS-Spiegel mit 0,074 mg% eher niedrig war. Die Serum-HS war mit 5,6 mg% unauffällig.

Bei den Patientinnen 19 E.C. (cerebrale Durchblutungsstörungen und Gefäßsklerosen), 20 F.C. (cerebrale Ischämie) und 35 P.H. (generalisierte cerebrale Gefäßsklerose) lagen alle Liquorbefunde im Normbereich. Die gemessenen (HX+X)- und HS-Konzentrationen betrugen:

(HX+X): 0,060, 0,061 und 0,068 mg%

HS : 0,125, 0,221 und 0,207 mg%.

Die HS-Konzentrationen im Serum waren mit

4,0 , 3,0 und 2,7 mg% ebenfalls normal.

5. DISKUSSION

5.1 Problematik der Meßmethode

Das beschriebene photometrisch-enzymatische Verfahren zur Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Liquor cerebrospinalis ermöglicht es auf relativ einfache Weise und mit geringen Liquormengen, die Konzentrationen der Harnsäure-Vorstufen Xanthin und Hypoxanthin zu bestimmen und größere Abweichungen vom Normbereich festzustellen. Die Grenzen dieser Methode sind durch die nicht unerhebliche Streubreite der Meßwerte gesteckt, die auf die niedrigen Substratkonzentrationen im Liquor zurückzuführen ist. Insbesondere dürfte eine theoretisch mögliche Aufschlüsselung in Adenin-Metaboliten (Hypoxanthin + Xanthin + Harnsäure) und Guanin-Metaboliten (Xanthin + Harnsäure) zu erheblichen Fehlern führen. Deshalb wurden auch in dieser Arbeit Hypoxanthin und Xanthin zusammen betrachtet und als Harnsäurevorstufen dem Endprodukt Harnsäure gegenübergestellt.

Das genannte Verfahren zur Harnsäurebestimmung im Liquor cerebrospinalis dürfte wegen der geringeren Fehlerquellen und wegen der höheren Konzentrationen wesentlich exakter sein. Hier sollten allerdings nach Möglichkeit die Serumwerte mit berücksichtigt werden.

Die Problematik der Oxypurinbestimmung im Liquor im enzymatisch-photometrischen Test sei an dieser Stelle nochmals zusammengefaßt:

1. Die Konzentrationen der HS und insbesondere deren Vorstufen X und HX im Liquor sind ausgesprochen niedrig, sodaß sich mit dem üblichen, auch hier angewandten photometrischen Verfahren keine hohe Meßgenauigkeit erzielen läßt. Für eine Einengung des Liquors zur Erhöhung der Konzentrationen stehen aber im Rahmen der Routineuntersuchungen im allgemeinen keine ausreichenden Mengen zur Verfügung.
2. Es ist anzunehmen, daß sich Liquor- und Serumspiegel der Oxypurine wechselseitig beeinflussen, wobei der Grad dieser Wechselwirkung von der Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke abhängig sein wird, sodaß man bei verschiedenen Patienten von verschiedenen Grundvoraus-

setzungen auszugehen hat. Für die Harnsäurespiegel im Plasma und im Liquor kann man nach der Veröffentlichung von Praetorius, Poulsen und Dupont (46) davon ausgehen, daß die HS-Konzentration im Liquor unter Normalbedingungen durchschnittlich 6 % ($\pm$ 4 %) des Serumwertes beträgt.

3. Bei der (HX+X)-Bestimmung ist besonders darauf zu achten, daß die betroffenen Patienten nicht mit Xanthin-Oxidase-Hemmern (Allopurinol) behandelt werden, da der hier beschriebene Test auf dem XO/Uricase-Verfahren nach Jorgensen (23) basiert.

Bei Verwendung von blutigem oder xanthochromem Liquor muß wegen der relativ hohen Xanthin-Oxidase-Aktivität in den Erythrocyten mit erheblichen Fehlern gerechnet werden.

5.2 Diskussion der Meßergebnisse, Beobachtungen, Schlußfolgerungen

5.2.1 Patientengruppe A:

Meßergebnisse, Normalwertbestimmung, Korrelation

Die für die hier angewandten Bestimmungsmethoden gültigen Normalwert-Bereiche wurden anhand der Patientengruppe A, bestehend aus 34 Patienten, die zur Abklärung eines Wurzelkompressionssyndroms bzw. zur myelographischen Sicherung eines Diskusprolapses lumbal punktiert wurden, und deren Liquor hinsichtlich Eiweiß-, Zell- und Glucosegehalt unauffällig war, folgendermaßen grob festgelegt.

(HX+X)-Konzentrationen im Liquor: $\bar{x}$ = 0,068 mg%
s = 0,023 mg%

HS-Konzentrationen im Liquor: $\bar{x}$ = 0,242 mg%
s = 0,138 mg%

Dabei fiel auf, daß die HS-Werte gegenüber den (HX+X)-Werten wesentlich breiter gestreut waren, obwohl von der Methodik her die HS-Bestimmung wegen der mit weniger Fehlerquellen behafteten Meßtechnik und der höheren Liquorkonzentrationen exakter sein dürfte. Möglicherweise kommt hier die von Praetorius beschriebene Wechselwirkung zwischen Serum-HS-Spiegel und Liquor-HS-Spiegel (46) zum Tragen, sodaß sich die bekanntlich breite Streuung der HS-Serum-Werte einer Durchschnittspopulation auch in der Verteilung der HS-Liquor-Werte niederschlägt. Es ist also anzunehmen, daß bei den wenigen Patienten der Gruppe A mit weit über der 1s-Grenze liegenden HS-Konzentrationen im Liquor (Patienten 18, 42, 60, 62) auch mit entsprechend hohen HS-Serum-Werten gerechnet werden kann, die leider auf den Stationen nicht immer bestimmt wurden. So hatte z.B. die Patientin 18 B.I. mit der Liquor-HS-Konzentration von 0,472 mg% auch einen hohen Serum-HS-Spiegel von 6,0 mg%. Zweifellos darf dieser Störfaktor der wechselseitigen Beeinflussung der Blut-/Liquor-Spiegel der Oxypurine bei der Bewertung der Meßergebnisse nicht vernachlässigt werden.

Entsprechend schlecht war auch die Korrelation zwischen den (HX+X)- und den HS-Liquor-Konzentrationen, die aus den entsprechenden Wertepaaren von (HX+X)-Konzentration und HS-Konzentration innerhalb der Patientengruppe A ermittelt wurde.

Der errechnete Korrelations-Koeffizient $k = 0,11$ macht deutlich, daß ein Rückschluß von den (HX+X)-Konzentrationen auf die HS-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis praktisch nicht möglich ist, daß also Verschiebungen in der Liquor-Konzentration dieser Metaboliten des Purinstoffwechsels nicht zwangsläufig parallel bzw. konträr verlaufen.

Es dürfen also weder die Liquorkonzentrationen der einzelnen Oxypurine isoliert voneinander betrachtet werden, noch sollten die Liquorspiegel ohne Berücksichtigung der Serumspiegel beurteilt werden.

Außerdem ist zu bedenken, daß parallel zum Purinabbau über HX zu X zu HS gleichzeitig auch die Reaktionsschritte der Purinresynthese ablaufen, und daß dabei je nach Überwiegen der Abbau- oder der Syntheserate nur das Reaktionsgleichgewicht auf die eine oder die andere Seite verlagert ist.

Ob man nun bei all diesen zu berücksichtigenden Wechselwirkungen tatsächlich aus dem Verhalten der Liquor-Konzentrationen der Oxypurine, also der Harnsäure und ihrer Vorstufen Xanthin und Hypoxanthin, Rückschlüsse auf die Aktivität des Purinstoffwechsels bzw. des Nukleinsäurestoffwechsels des ZNS ziehen darf, bleibt dahingestellt.

5.2.2 Patientengruppe B - F: Meßergebnisse

Bei der Bewertung der Meßergebnisse in den 5 Patientengruppen B - F wurde versucht, einerseits Abweichungen der (HX+X)-Konzentrationen, bzw. der HS-Konzentrationen vom genannten Normbereich, andererseits aber auch das Verhältnis der (HX+X)-Konzentrationen zu den zugehörigen HS-Werten im Liquor cerebrospinalis zu berücksichtigen. Dabei könnte mit allen Vorbehalten ein gegenüber der (HX+X)-Konzentration relativ hoher HS-Wert im Liquor bei normaler oder niedriger Serum-HS in Anlehnung an die Veröffentlichungen von Fürststadt (16) und Carlsson (9) als Anhalt für eine Verschiebung der Reaktionsgleichgewichte im Sinne einer gesteigerten Purinabbaurate angesehen werden, während hohe (HX+X)-Konzentrationen bei niedriger Liquor-Harnsäure als Hinweis für eine möglicherweise gesteigerte Purin-Resyntheserate gewertet werden könnten (vergleiche Abb. 1, S. 7).

In diesem Sinne sind weder bei den Patienten der Gruppe C, die an verschiedenen entzündlichen Erkrankungen des ZNS litten, noch bei den Patienten der Gruppe F mit leichteren cerebralen Durchblutungsstörungen ohne wesentliche Gewebsuntergänge deutliche Anhaltspunkte für einen veränderten Purinstoffwechsel des ZNS gegeben. Die Meßwerte der (HX+X)- und der HS-Konzentrationen in der Gruppe F waren insgesamt unauffällig, während in der Gruppe C nur der Patient 8 Z.T. mit 0,160 mg% einen stark erhöhten (HX+X)-Liquorspiegel bei gleichfalls hoher Liquor-HS-Konzentration von 0,411 mg% aufwies. Aufgrund der ebenfalls stark erhöhten Serum-HS von 1,4 mg% kann daraus aber nicht auf einen veränderten Purinstoffwechsel im Gehirn geschlossen werden, zumal bei vielen entzündlichen ZNS-Erkrankungen die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke erhöht zu sein scheint.

Die Meßergebnisse in den Patientengruppen C und F lassen also nicht darauf schließen, daß bei den hier erfaßten entzündlichen ZNS-Prozessen und cerebralen Durchblutungsstörungen der Purinstoffwechsel im Gehirn verändert wäre.

Auch bei den Patienten der Gruppe B mit cerebralen Anfallsleiden konnten keine eindeutigen Hinweise auf Verschiebungen im Purinstoffwechsel gefunden werden, zumindest in den Fällen, in denen nichts für eine schwerwiegende Schädigung der Gehirnsubstanz sprach. Allerdings könnte bei dem Patienten 9 N.H., der neben dem cerebralen Anfallsleiden auch Zeichen eines markatrophischen Prozesses bot, die Kombination einer normalen Liquor-HS mit einem relativ hohen (HX+X)-Spiegel (0,110 mg%) möglicherweise auf eine veränderte Purinstoffwechsellaage hinweisen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß der HS-Serum-Spiegel auf 6,9 mg% erhöht war, und deshalb eine eindeutige Aussage nicht möglich ist.

Bei Patient 31 B.R., bei dem im Liquor ein auffallend niedriger (HX+X)-Spiegel von 0,033 mg% im Gegensatz zu einer relativ hohen HS-Konzentration von 0,398 mg% steht, die Serum-HS mit 5,1 mg% aber unauffällig ist, könnte der nachgewiesene chronische Alkoholabusus durchaus eine Veränderung im Purinstoffwechsel mit Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes im Sinne einer gesteigerten Purinabbaurate im Gehirn erklären (vergleiche Abb. 1, Seite 7). Dies würde in Einklang mit den Ergebnissen der anfangs erwähnten Studie von Carlsson und Denker (9) stehen.

Von den 4 untersuchten Patienten der Gruppe B mit cerebralen Anfallsleiden sind also nur bei zwei Patienten möglicherweise Zeichen eines veränderten Purinstoffwechsels im Gehirn mit Verschiebung der (HX+X)- und HS-Liquorspiegel vorhanden. Bei diesen Patienten ist eine weitergehende Schädigung der Gehirnsubstanz nicht auszuschließen. Für eine definitive Aussage, ob bei Patienten mit Anfallsleiden die Oxypurine im Liquor verändert sind oder nicht, reicht aber die Zahl der untersuchten Patienten bei weitem nicht aus.

Die Meßergebnisse in der Patientengruppe D mit atropnischen und degenerativen ZNS-Prozessen, bzw. mit traumatischen Hirnschäden lassen bei einigen Patienten eine Veränderung im Purinstoffwechsel des ZNS vermuten, sei es nun im Sinne einer gesteigerten Purin-Abbaurate oder im Sinne einer möglicherweise reaktiv verstärkten Purin-Resynthese über den "salvage pathway".

So könnte die (HX+X)-/HS-Konstellation im Liquor der ALS-Patientin 10 H.E. mit einer hohen (HX+X)-Konzentration von 0,143 mg% bei unauffälligen HS-Spiegeln in Liquor und Serum eventuell als Verschiebung der Reaktionsgleichgewichte im Purinstoffwechsel des Gehirns im Sinne einer gesteigerten Purin-Resynthese gedeutet werden. Ebenso könnte bei Patient 57 R.J. mit der frischen Contusio, der ebenfalls einen relativ hohen (HX+X)-Liquorspiegel von 0,095 mg% bei relativ niedriger HS-Konzentration von 0,133 mg% aufwies, eine leicht gesteigerte Syntheserate angenommen werden, wobei allerdings die niedrige Liquor-HS mit einer sehr niedrigen Serum-HS (1,8 mg%) gepaart war.

Bei Patient 15 S.K. mit einer manifesten Cortex-Atrophie wurde dagegen ein niedriger (HX+X)-Spiegel von 0,029 mg% bei normaler HS-Konzentration in Liquor und Serum gefunden, während bei Patient 73 H.E. sowohl (HX+X) mit 0,132 mg% als auch HS mit 0,428 mg% im Liquor erhöht waren. Bei diesem Patienten, bei dem eine Strahlenmyelopathie des Halsmarks nach Strumamaligna-Bestrahlung diagnostiziert wurde, ist leider der Serum-HS-Spiegel nicht bekannt, sodaß ein Rückschluß von dem veränderten Oxypurinspiegel im Liquor auf eine Änderung im Purinstoffwechsel des Gehirns kaum möglich ist.

Ob die anscheinend gesteigerte Purinsyntheserate bei Patient 21 R.L., der nach vierwöchiger Therapie mit Pyridoxin (Encephabol forte) eine deutliche Erhöhung des (HX+X)-Liquor-Spiegels von 0,073 auf 0,143 mg% bei gleichzeitiger Abnahme der Liquor-HS von 0,192 auf 0,103 mg% aufwies, auf dieses Medikament zurückzuführen ist, oder auf andere Faktoren, kann hier nicht beurteilt werden. Immernin erscheint es sinnvoll, in dieser Richtung weitere Untersuchungen anzustellen.

Auch die Oxypurin-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis der Patienten der Gruppe E mit Polyneuropathien unterschiedlicher Genese zeigten zum Teil auffällige Abweichungen vom Normbereich. In diesem Patientenkollektiv konnte allerdings in einigen Fällen eine zusätzliche toxische Schädigung des ZNS mit Zelluntergang durch die auslösende Noxe der Polyneuropathie nicht sicher ausgeschlossen werden, sodaß die betroffenen Patienten möglicherweise auch in die Gruppe D eingeordnet werden könnten.

So waren bei den Patienten 7 M.G., 14 S.H. und 17 G.G. neben einer Polyneuropathie alkoholischer Genese deutliche Zeichen einer zentralen Schädigung durch chronischen Alkoholabusus festzustellen. Die (HX+X)-Konzentrationen waren im Liquor von Patientin 7 M.G. mit 0,161 mg% (!) und bei Patient 17 G.G. mit 0,128 mg% deutlich erhöht, und auch Patient 14 S.H. wies einen hohen (HX+X)-Liquorspiegel von 0,107 mg% auf. Die HS-Werte im Liquor waren normal und bei den Patienten 7 und 14 auch im Serum unauffällig, während die Serum-HS von Patient 17 G.G. mit 8,7 mg% pathologisch war, und so einen Rückschluß auf den Purinstoffwechsel des Gehirns unmöglich machte. Dagegen lassen die erhöhten (HX+X)-Werte im Liquor der Patienten 7 und 14 möglicherweise auf einen veränderten Purinstoffwechsel im ZNS schließen.

Auch Patient 27 H.J. mit einer distal beinbetonten Polyneuropathie diabetischer Genese bot Zeichen einer zusätzlichen zentralen Schädigung. Bei ihm war ein auf 0,128 mg% erhöhter (HX+X)-Liquor-Spiegel mit einer hohen Liquor-HS von 0,507 mg% gekoppelt. Trotz einer Serum-HS von 6,3 mg% dürften hier die auffallend hohen Oxypurin-Spiegel im Liquor wohl doch als Hinweis auf einen veränderten Purinstoffwechsel im ZNS angesehen werden.

Dagegen müssen bei der Patientin 4 S.E. mit distal beinbetonter Polyneuropathie unklarer Genese der mit 0,107 mg% relativ hohe (HX+X)-Liquor-Spiegel und der extrem hohe Liquor-HS-Spiegel von 0,767 mg% wohl eher auf eine ebenfalls exzessiv erhöhte Serum-HS von 9,8 mg% (!) zurückgeführt werden, sodaß hier keine Rückschlüsse auf den Purinstoffwechsel des Gehirns möglich sind.

Die erhöhten Liquorwerte der Oxypurine bei den Patienten 4 S.E. und 17 G.G. sind also wegen der extrem hohen Serum-HS-Werte nicht aussagekräftig. Bei den übrigen Patienten dieser Gruppe dürften die beschriebenen auffälligen Oxypurinspiegel im Liquor zwar auf Veränderungen im Purinstoffwechsel des ZNS hinweisen, müssten aber bei diesen Patienten möglicherweise eher auf eine zentrale Schädigung durch die auslösende Noxe (Alkohol, Diabetes) als auf die Polyneuropathie selbst zurückgeführt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 75 nicht ausgelesenen männlichen und weiblichen Patienten der neurol. Universitätsklinik München wurden im Liquor cerebrospinalis die Konzentrationen von Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure photometrisch bestimmt.

Davon wurden 34 Patienten mit Wurzelkompressionssyndrom, bzw. Verdacht auf Diskusprolaps, bei denen ein Sperrliquor ausgeschlossen werden konnte und auch sonst keine pathologischen Liquorbefunde vorlagen, zur Normalwertbestimmung herangezogen (Gruppe A).

Die übrigen Patienten verteilten sich auf folgende Gruppen:

4 Patienten mit cerebralen Anfallsleiden (Gruppe B) wiesen (HX+X)-Konzentrationen auf, die alle innerhalb des $\pm 2s$ Bereichs der Normalwerte-Verteilung lagen, davon 2 Werte auch innerhalb des $\pm 1s$ -Bereichs.

Von 6 Patienten mit entzündlichen ZNS-Prozessen (Gruppe C) lag nur bei einem die (HX+X)-Konzentration oberhalb der 2s-Grenze und bei einem weiteren oberhalb der 1s-Grenze, während bei 7 Patienten mit degenerativen oder atrophischen ZNS-Prozessen bzw. mit traumatischer Hirnschädigung (Gruppe D) 2 Werte oberhalb der 2s-Grenze, 2 weitere oberhalb und 1 Wert unterhalb der 1s-Grenze lagen. In dieser Gruppe war außerdem bei einem Patienten, der 4 Wochen lang mit Pyridoxin (Enzephalon forte) behandelt wurde, ein signifikanter Anstieg der (HX+X)-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert festzustellen, während die HS-Konzentration gegenläufig niedriger wurde, was möglicherweise auf eine Veränderung in der Aktivität des Purinstoffwechsels im Gehirn schließen läßt.

In der Gruppe E lagen von 5 Patienten mit Polyneuropathien und diversen zentralen Störungen alle (HX+X)-Konzentrationen oberhalb der 1s- und 3 Werte oberhalb der 2s-Grenze.

Dagegen verteilten sich in der Gruppe F mit 6 Patienten, die an cerebralen Durchblutungsstörungen litten, alle Werte auf den $\pm 2s$ -Bereich. Dabei lagen 2 Werte oberhalb der 1s-Grenze.

Bei den restlichen 13 Patienten, deren Liquor untersucht wurde, konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Sie wurden deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die HS-Konzentrationen im Liquor zeigten insgesamt eine breite Streuung und wiesen schon in der Gruppe A (Normalwerte) eine sehr geringe Korrelation von 0,11 mit den (HX+X)-Konzentrationen im Liquor auf. Es scheint also ein Rückschluß auf die Purinstoffwechsellage des ZNS - allein von der (HX+X)- bzw. allein von der HS-Konzentration im Liquor ausgehend - kaum möglich zu sein.

Eine vergleichende Betrachtung der (HX+X)-Konzentrationen gegenüber der HS-Konzentration im Liquor dürfte unter Berücksichtigung der Höhe der zugehörigen Serum-HS-Spiegel dagegen zumindest einige Anhaltspunkte für die Aktivität des Purinstoffwechsels im ZNS geben.

7. WERTETABELLEN

Wertetabelle 1 - Gruppe A (34 Patienten) - Normalwerte

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
1 M. W. m	ohne pathol. Befund	0,078	0,162	5,4
3 G. S. m	Wurzelkompressions- syndrom (WKS)	0,067	fehlt	-
5 G. H. m	WKS	0,085	0,225	-
12 K. E. w	Diskusprolaps (DP)	0,090	0,310	-
18 B. I. w	ohne pathol. Befund	0,060	0,472	6,0
22 P. G. m	WKS	0,024	0,347	-
23 S. W. m	DP	0,025	0,148	-
24 M. L. w	ohne pathol. Befund	0,083	0,221	4,5
32 W. J. m	WKS	0,100	0,221	4,4
33 S. K. m	DP	0,048	0,221	-
34 G. H. m	WKS	0,042	0,325	-
37 S. M. m	ohne pathol. Befund	0,059	0,177	5,3
38 N. S. w	WKS	0,063	0,229	3,9
39 S. M. m	ohne pathol. Befund	0,084	0,207	-
40 B. A. w	ohne pathol. Befund	0,084	0,162	-
42 K. P. m	DP	0,040	0,487	-
43 E. E. m	DP	0,085	0,089	-
44 P. M. w	DP	0,096	0,229	-
45 H. E. w	DP	0,056	0,192	-
46 W. H. m	DP	0,063	0,103	-
47 M. L. m	WKS	0,087	0,310	6,6
49 S. G. w	DP	0,048	0,236	-
53 H. I. w	DP	0,020	0,074	-
54 F. W. m	DP	0,034	0,295	-
55 S. H. m	DP	0,055	0,221	5,2
59 W. E. m	DP	0,073	0,221	-
60 I. E. m	DP	0,095	0,605	-
62 P. P. m	DP	0,105	0,627	-
63 K. W. m	DP	0,078	0,221	-
66 K. J. m	DP	0,062	0,103	-

Wertetabelle 1 - Gruppe A (34 Patienten) - Normalwerte (Forts.)

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
67 R. A. w	DP	0,098	0,103	-
68 P. J. m	WKS	0,090	0,133	-
72 K. K. w	WKS	0,067	0,074	-
74 H. W. m	DP	0,084	0,236	-

Wertetabelle 2 - Gruppe B (4 Patienten) - cerebrale Anfallsleiden

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
9 N. H. m	cerebr. Anfalls- markatroph. Prozess	0,110	0,290	6,9
13 F. G. w	cerebr. Anfalls- general. Krämpfen	0,089	0,185	4,0
31 B. R. m	cerebr. Anfalls- epilepticus, Alkohol	0,033	0,398	5,1
48 K. E. m	cerebr. Anfalls- Epilepsie	0,055	0,366	5,1

Wertetabelle 3 - Gruppe C (6 Patienten) - entzündliche ZNS-Prozesse

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
8 Z.T. m	Encephalomyelitis disseminata (ED)	0,168	0,411	8,4
11 R. A. w	ED	0,043	0,074	1,9
25 G. A. w	Morb. Boeck mit ZNS- Beteiligung	0,054	0,192	3,0
29 L. G. w	ED	0,050	0,140	3,8
61 A. A. m	ED	0,096	0,118	4,4
65 S. L. w	ED	0,066	fehlt	2,7

Wertetabelle 4 - Gruppe D (7 Patienten) - atrophische und degenerative ZNS-Prozesse und traumatische Hirnschädigung mit Gewebsuntergang

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
10 H. E. w	amyotrophische Lateral- sklerose (ALS)	0,143	0,209	4,4
15 S. K. m	Atrophie der Großhirn- rinde	0,029	0,280	4,3
21 R. L. m	cerebr. Abbauprozess unklarer Genese	0,073	0,192	4,7
21' R. L. m	nach 4 wöch. Ther. mit Pyrithioxin (Encephabol)	0,143	0,103	-
26 G. M. w	ALS	0,089	0,229	2,4
57 R. J. m	Zustand nach Contusio cerebri	0,095	0,133	1,8
69 M. H. m	Zustand nach Contusio cerebri	0,097	0,295	6,0
73 H. E. m	Strahlenmyelopathie des Halsmarks	0,132	0,428	-

Wertetabelle 5 - Gruppe E (5 Patienten) - Polyneuropathien

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
4 S. E. w	distal beinbetonte Poly- neuropathie unklarer Genese	0,107	0,767	9,8
7 M. G. w	distal beinbetonte Poly- neuropathie alkoholi- scher Gen.	0,161	0,251	5,2
14 S. H. m	distal beinbetonte Poly- neuropathie alkoholi- scher Gen.	0,107	0,133	4,9
17 G. G. m	Polyneuropathie alkoholi- scher Gen.	0,128	0,334	8,7
27 H. J. m	distal beinbetonte Poly- neuropathie diabeti- scher Gen.	0,128	0,507	6,3

Wertetabelle 6 - Gruppe F (6 Patienten) - cerebrale Durchblutungsstörungen

Patient	Diagnose	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor	HS mg% Serum
19 E. C. w	cerebr. Durchblutungsstörungen Gefäßsklerosen	0,060	0,125	4,0
20 F. C. w	cerebr. Ischämie	0,061	0,221	3,0
28 T. W. m	generalisierte Cerebralsklerose	0,103	0,317	5,4
35 P. H. w	generalisierte Cerebralsklerose	0,068	0,207	2,7
56 G. J. m	cerebr. Ischämie	0,104	0,354	8,0
58 H. R. w	cerebr. Ischämie	0,059	0,074	5,6

Wertetabelle 7 - 13 Patienten mit unklarer Diagnose

Patient	(HX+X) mg% Liquor	HS mg% Liquor
2 E. J. m	0,129	0,384
6 G. U. w	0,138	0,292
16 D. E. m	0,148	0,150
30 B. F. m	0,034	0,089
36 S. H. m	0,116	0,443
41 L. S. m	0,055	0,428
50 H. R. w	0,073	0,310
51 S. A. w	0,036	fehlt
52 T. W. m	0,103	0,266
64 M. W. w	0,107	0,253
70 B. C. w	0,130	0,221
71 S. W. m	0,104	0,177
75 K. H. w	0,140	0,561

Wertetabelle 8

Vergleichende Bestimmung der HS-Konzentrationen im frischen und im eingefrorenen Liquor cerebrospinalis von 10 Patienten mit Diskusprolaps

Patient	HS mg% im frischen Liquor	HS mg% im eingefrorenen Liquor
76 B. E. w	0,217	0,233
77 T. A. m	0,853	0,845
78 H. G. w	0,459	0,459
79 H. R. w	0,113	0,121
80 K. M. m	0,394	0,411
81 F. J. m	0,233	0,241
82 W. C. w	0,121	0,113
83 H. W. m	0,314	0,314
84 R. A. w	0,201	0,201
85 M. S. w	0,330	0,322

8. SCHRIFTTUM

1. Allison A.C. et al.: Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation.
Lancet, 2 1179 - 1183, 1975
2. Amor B. et al.: HGPRT deficiency: our experience.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 271-280, 1974
3. Arnold W. J. et al.: HGPRT deficiency: immunological studies on the mutant enzyme.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 177-186, 1974
4. Balis M.E. et al.: Unstable HGPRT in subjects with abnormal urinary oxipurine excretion.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 195-202, 1974
5. Bansal B.C. et al.: Serum lipids and uric acid relationship in ischemic thrombotic cerebrovascular disease.
Stroke, 6 304-307, 1975
6. Benke P.J., Herrick N., Hebert A.: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase variant associated with accelerated purine synthesis.
J. Clin. Invest., 52 2234-2240, 1973
7. Berman P.H. et al.: Hyperuricosuria and central nervous system dysfunction.
Trans. Am. Neurol. Assoc., 92 138-142, 1967
8. Boyle J.A., Seegmiller J.E.: Selected aspects of the aetiology, pathogenesis and treatment of disorders of purine metabolism.
Mod. Trends. Rheumatol., 2 299-322, 1971
9. Carlsson C., Denker S.J.: Cerebrospinal uric acid in alcoholics.
Acta Neurol. Scandinav., 49 39-46, 1973
10. Coleman M.: Reversal of organic brain syndrome with seizures and hyperuricosuria subsequent to allopurinol therapy.
Trans. Am. Neurol. Assoc., 96 113-117, 1971
11. Crone C.: Uric acid in the cerebrospinal fluid: The relative concentration in meningitis and other neurological disorders.
Danish Med. Bull., 4 22-25, 1957
12. Dawson D.M.: Absence of guanine deaminase from cerebellum.
Neurology (Minneap.), 20 383, 1970
13. Delbarre et al.: Gout with APRT deficiency.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 333-339, 1974

- 14 Emmerson B.T., Thompson L.: The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency.
Q. J. Med., 42 423-440, 1973
- 15 Engel J.R., Morrell F.: Turnover of RNA in normal and secondarily epileptogenic rabbit cortex.
Exp. Neurol., 26 221-238, 1970
- 16 Farstadt M. et al.: Uric acid in the cerebrospinal fluid in cerebral atrophy.
Acta Neurol. Scandinav., 41 52-58, 1965
- 17 Farstadt M., Skaug O.E., Solheim D.M.: Uric acid in the cerebrospinal fluid in psychiatric disorders.
Acta Neurol. Scandinav., 41 59-62, 1965
- 18 Gutenson W.: Purification and characterization of a neural HXGPRT.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 19-22, 1974
- 19 Hartmann H.A.: Nuclear, cytoplasmic and axoplasmic RNA in experimental neuroaxonal dystrophy.
Acta. Neuropathol. (Berl.), 5 Suppl. 5 76-85, 1971
- 20 Healey L.A.: Serum uric acid and achievement - an explanation.
Jama, 212 1960, 1970
- 21 Heyden S.: Epidemiologie cerebraler Gefäßverschlüsse.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 78 393-408, 1972
- 22 Jorgensen S., Poulsen H.: Enzymic determination of hypoxanthine and xanthine in human plasma and urine.
Acta pharmacol. et toxicol., 11 223-243, 1955
- 23 Jorgensen S.: Hypoxanthin und Xanthin UV-Test.
in Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse
Bd. II 3. Aufl., 1988-1998, Verlag Chemie, Weinheim 1974
- 24 Kasl S.V., Brooks G.W., Rodgers W.L.: Serum uric acid and cholesterol in achievement behaviour and motivation: 1. The relationship to ability, grades, test performance, and motivation.
Jama, 213 1158-1164, 1970
- 25 Kekre S. et al.: Uric acid studies in serum and cerebrospinal fluid in neurological disorders with mental retardation.
Indian. Pediatr., 8 712-715, 1971
- 26 Kelley W.N.: Pathophysiology of purine metabolism in man.
Enzyme, 18 161-175, 1974
- 27 Krenitsky T.A.: XOD and Aldehyd-Oxidase in purine and purine analogue metabolism.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 57-64, 1974
- 28 Láhoda F., Ross A.: Neurologische Komplikationen bei Urikopathie.
Münch. Med. Wochenschr., 114 441-444, 1972

- 29 Láhoda F.: Der erhöhte Harnsäurespiegel bei der Dystrophia musculorum progressiva Erb.
Med. Monatsschr., 26 558-561, 1972
- 30 Leiber B., Olbrich G.: Lesch-Nyhan-Syndrom.
Monatsschr. Kinderheilkd., 121 42-44, 1973
- 31 Lesch M., Nyhan W.L.: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function.
Am. J. Med., 36 561-570, 1964
- 32 March J. et al.: Biochemical observations during a trial of inosin in senile dementia.
J. Am. Geriatr. Soc., 21 372-378, 1973
- 33 Marcolongo R. et al.: The role of xanthine oxidase in hyperuricemic states.
Arthritis Rheum., 17 430-438, 1974
- 34 Mertz D.P.: Epidemiologie und Biochemie des Risikofaktors Gicht.
Münch. Med. Wochenschr., 116 349-356, 1974
- 35 Mertz D.P.: Zur Theorie über die Pathogenese der primären Hyperurikämie.
Med. Klin., 70 1187-1198, 1975
- 36 Murray A.W.: The biological significance of purine salvage.
Annu. Rev. Biochem., 40 811-826, 1971
- 37 Newland H.: Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease: an Explanation.
Med. Hypotheses, 1 152-155, 1975
- 38 Nyhan W.L.: Clinical features of the Lesch-Nyhan syndrome.
Arch. Intern. Med., 130 186-192, 1972
- 39 Nyhan W.L.: The Lesch-Nyhan syndrome.
Annu. Rev. Med., 24 41-60, 1973
- 40 Olin J.S., Devenyi P., Weldon K.L.: Uric acid in alcoholics.
Q. J. Stud. Alcohol., 34 1202-1207, 1973
- 41 Pardridge W.M., Connor J.D., Crawford I.L.: Permeability changes in the blood-brain barrier: causes and consequences.
Circ. Crit. Rev. Toxicol., 3 159-199, 1975
- 42 Partsch G. et al.: Purine salvage in spleen cells.
Adv. Exp. Med. Biol., 41 103-112, 1974
- 43 Pearce J., Aziz H.: Uric acid and plasma lipids in cerebrovascular disease: 1. Prevalence of hyperuricaemia.
Br. Med. J., 4 78-80, 1969
- 44 Pfeiffer C.C. et al.: The serum urate level reflects degree of stress.
J. Clin. Pharmacol., 9 384-392, 1969

- 45 Praetorius E., Poulsen H.: Enzymatic determinations of uric acid with detailed directions.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 5 273-280, 1953
- 46 Praetorius E., Poulsen H., Dupont H.: Uric acid, xanthine and hypoxanthine in the cerebrospinal fluid.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 9 133-137, 1957
- 47 Rautenstrauch I.: Lesch-Nyhan Syndrom.
Fortschr. Med., 92 180-183, 1974
- 48 Rosenberg A.L. et al.: Hyperuricemia and neurologic deficits. A family study.
N. Engl.J.Med., 282 992-997, 1970
- 49 Saugstad O.D.: Hypoxanthine as a measurement of hypoxia.
Pediatr. Res., 9 158-161, 1975
- 50 Saugstad O.D.: Letter: Hyperuricaemia and epileptic seizures: a possible explanation.
Lancet, 2 665, 1975
- 51 Seegmiller J.E. et al.: Enzyme defect associated with a sex linked human neurological disorder and excessive purine synthesis.
Science, 155 1682-1684, 1967
- 52 Singh S.D. et al.: Uric acid levels in serum and C.S.F. in neurological disorders.
Indian. J. Pediatr., 37 497-500, 1970
- 53 Thorpe W.P.: The Lesch-Nyhan syndrome.
Enzyme, 12 129-142, 1971
- 54 Warren D.J., Leitch A.G., Leggett R.J.: Hyperuricaemic acute renal failure after epileptic seizures.
Lancet, 2 385-387, 1975
- 55 Watschinger B.: Niere und Zentralnervensystem.
Wien. Z. Nervenheilkd., 29 107-122, 1971
- 56 Wood A.W. et al.: Purine metabolism in normal and thioguanine-resistant neuroblastoma.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70 3880-3883, 1973
- 57 Young I.J. et al.: Cerebrospinal fluid levels of uric acid in cortical atrophy.
Biol. Psychiatry, 1 367-375, 1969
- 58 Young I.J., Crampton A.R.: Cerebrospinal fluid uric acid levels in cerebral atrophy occurring in psychiatric and neurologic patients.
Biol. Psychiatry, 8 281-292, 1974
- 59 Zöllner N.: Grundlagen der Gichtforschung.
Münch. Med. Wochenschr., 116 865-874, 1974

Herrn Privatdozent Dr. med. Frieder Láhoda
möchte ich für die Themenstellung, die
Korrektur der Arbeit und für die zahlreichen
Anregungen herzlich danken.

LEBENS LAUF

Christoph Rainer Hundemer

- 14.07.1952 geboren in München
als Sohn von Dr. Wilhelm Hundemer und Frau Maria,
geb. Schuster
- 1958 - 1962 Volksschule am Schererplatz 3, München 60
1962 - 1971 Karlsgymnasium am Stadtpark 3, München 60
- 19.06.1971 Reifeprüfung
- 01.11.1971 Aufnahme des Medizinstudiums an der Ludwig
Maximilians-Universität, München
- 18.04.1974 ärztliche Vorprüfung
- 25.03.1975 ärztliche Prüfung - 1. Abschnitt
- 31.03.1977 ärztliche Prüfung - 2. Abschnitt
- 18.04.1978 und
- 19.05.1978 ärztliche Prüfung - 3. Abschnitt

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

